

FACULTE DE MEDECINE DE PARIS

ANNEE 1970

THESE

N^o

975

POUR LE

DOCTORAT EN MEDECINE

(Diplôme d'Etat)

P A R

Bernard FRAISSE

Né le 24 Mai 1939 à NEUILLY sur SEINE (92)

Interne des Hôpitaux de Paris

Attaché-Assistant à la Faculté de Médecine de Paris

PRESENTEE ET SOUTENUE PUBLIQUEMENT LE :

LES SELS DE LITHIUM EN PSYCHIATRIE

Utilisation thérapeutique et approche pharmacologique

Président : Mr. J. R. BOISSIER, Professeur

EDITIONS MEDICALES



ET UNIVERSITAIRES

40, rue Pascal - PARIS XIIIe

ANNEE 1970

THESE

N^o

POUR LE

DOCTORAT EN MEDECINE

(Diplôme d'Etat)

P A R

Bernard FRAISSE

Né le 24 Mai 1939 à NEUILLY sur SEINE (92)

Interne des Hôpitaux de Paris

Attaché-Assistant à la Faculté de Médecine de Paris

PRESENTEE ET SOUTENUE PUBLIQUEMENT LE :

LES SELS DE LITHIUM EN PSYCHIATRIE

Utilisation thérapeutique et approche pharmacologique

Président : Mr. J. R. BOISSIER, Professeur

EDITIONS MEDICALES



ET UNIVERSITAIRES

40, rue Pascal - PARIS XIIIe



A ma Femme et mes Enfants

A ma Famille,

A mes Amis.

Mon esprit critique, l'attention constante qu'il
vous a toujours témoignée et la qualité de son
enseignement vous ont permis de trouver dans
la pharmacologie une source perpétuelle d'en-
richissement.

Il vous a inspiré le sujet de ce travail et vous
a fait le grand honneur d'en accepter la pré-
face.

Qu'il trouve ici le témoignage de notre profond
attachement et de toute notre gratitude.

A Monsieur le Professeur Jacques R. BOISSIER

Son esprit critique, l'attention constante qu'il nous a toujours témoignée et la qualité de son enseignement nous ont permis de trouver dans la pharmacologie une source permanente d'enrichissement.

Il nous a inspiré le sujet de ce travail et nous a fait le grand honneur d'en accepter la présidence.

Qu'il trouve ici le témoignage de notre profond attachement et de toute notre gratitude.

A Monsieur le Professeur Agrégé Pierre SIMON

Son dynamisme, son enthousiasme à toute épreuve, son sens des contacts humains, son aisance que seul permet en réalité un travail acharné mais inapparent tant se dégage chez lui l'impression de facilité, nous ont permis de participer dans la recherche et dans l'enseignement à un travail passionnant.

Qu'il trouve ici l'expression de notre amitié et de notre indéfectible attachement.

A Monsieur le Professeur Claude LAROCHE

Son expérience, son grand savoir et son
sourire chaleureux nous ont donné envie
de faire partie de son équipe médicale.

Qu'il trouve ici le témoignage de notre ad-
miration et de notre reconnaissance.

A mes Maîtres d'internat :

Monsieur le Docteur R. CLAISSE

Monsieur le Docteur M. ALBEAUX-FERNET

Monsieur le Professeur Agrégé L. MOREAU

Monsieur le Professeur G. DREYFUS

Monsieur le Professeur P. CASTAIGNE

Monsieur le Professeur D. LAPLANE

Monsieur le Professeur J. HASARD

Monsieur le Professeur J. DELAY

Monsieur le Professeur Agrégé P. DENIKER

En respectueux hommage.

A Mes Maîtres d'Externat

Monsieur le Professeur J. HUGUIER

Monsieur le Professeur G. CERBONNET

Monsieur le Docteur RUBENS-DUVAL

Monsieur le Professeur Agrégé VILLIAUMEY

Monsieur le Professeur P. MORIN

Monsieur le Professeur R. LESOBRE

Monsieur le Professeur M. GAULTIER

Monsieur le Professeur A. BUGE

Monsieur le Professeur J. LE BEAU

en respectueux hommage.

A Monsieur le Docteur DEUIL

A Monsieur le Professeur Agrégé THOMERET

en respectueux hommage.

A tous les collaborateurs de Monsieur le Professeur J.R.
BOISSIER et de Monsieur le Professeur Agrégé P. SIMON
envers lesquels nous aurons toujours une indéfectible amitié.

A Madame FUSIBET, A Madame CLOT,

A Mademoiselle CAYLA et à Mademoiselle FEHLER

Ce travail a été effectué à l'Unité de Neuropsychopharmacologie
de l'INSERM - U 19 - 2 rue d'Alésia - PARIS XIVe

SOMMAIRE

	PAGES
- Introduction	1
- Chimie	4
- Répartition biologique	5
- Métabolisme du Lithium	5
- Sels de Lithium utilisés	9
- Posologie	11
- Taux sériques de tolérance	11
- Indications du Lithium en psychiatrie :	13
I - Etats maniaques,	
II - Dépressions endogènes	
III - Prophylaxie de la psychose périodique	
IV - Schizophrénie	
V - Indications diverses	
VI - Critiques des résultats	
- Effets secondaires et complications toxiques	21
- EEG et sels de Lithium	27
- Sels de Lithium chez l'homme normal	28
- Pharmacologie	28
- Psychopharmacologie	35
- Mécanismes d'action du Lithium	65
- Discussion générale	72
- Conclusion	74
- Bibliographie.	

INTRODUCTION

Curieuses drogues que les sels de lithium ! Leur expérimentation thérapeutique commença très tôt. Leurs indications furent successivement orientées vers des domaines cliniques très différents; mais après des périodes de faveur, ils subirent de longues années de déclin avant que les psychopharmacologues et les cliniciens ne leur accordent un intérêt nouveau.

- HISTORIQUE

Au Ve siècle, le physicien africain Coelius Aurelianus recommandait l'usage des eaux alcalines pour le traitement de la manie mais les sels de lithium ne trouvèrent vraiment un usage thérapeutique qu'à la fin du 19e siècle. LIPOWITZ (480) montra en 1841 que les sels de lithium de l'acide urique étaient solubles dans l'eau et URE (738) trouva en 1844 que les calculs uratiques étaient lentement dissous par le lithium.

En 1865, GARROD (275) administra du lithium à des goutteux et des rapports enthousiastes suivirent. Mais le sodium et le potassium forment des sels insolubles avec l'acide urique et ces ions étant présents in vivo, l'effet solubilisant, aux doses thérapeutiques, est rendu inutilisable.

En 1864, GIBB (294) conseilla l'emploi du lithium comme tonique, tandis que LEVY (475) l'administra comme sédatif.

En 1903, WEIR MITCHELL (535) utilisa le bromure de lithium comme sédatif puis contre l'épilepsie, mais DAVENPORT (200) ayant observé chez les rats un abaissement du seuil convulsivant, son emploi ne fut pas poursuivi.

INTRODUCTION

Les progrès réalisés par la médecine moderne, et en particulier par la chirurgie, ont permis de faire de la chirurgie une science exacte, mais elle a aussi entraîné une certaine déshumanisation de la médecine. Les chirurgiens ne s'intéressent plus à l'homme, mais à la maladie. Ils ne cherchent plus à guérir, mais à enlever. Ils ne veulent plus de l'homme, mais de la machine. Ils ne veulent plus de la vie, mais de la mort.

Au Ve siècle, le physicien grecin Celsus a noté que les plaies se guérissent d'elles-mêmes, mais qu'il faut les soigner. Il a écrit : « Les plaies se guérissent d'elles-mêmes, mais il faut les soigner ». Il a écrit : « Les plaies se guérissent d'elles-mêmes, mais il faut les soigner ».

En 1841, le chirurgien français Louis Pasteur a écrit : « Les plaies se guérissent d'elles-mêmes, mais il faut les soigner ». Il a écrit : « Les plaies se guérissent d'elles-mêmes, mais il faut les soigner ».

En 1841, le chirurgien français Louis Pasteur a écrit : « Les plaies se guérissent d'elles-mêmes, mais il faut les soigner ». Il a écrit : « Les plaies se guérissent d'elles-mêmes, mais il faut les soigner ».

Signalons simplement que le lithium fut également utilisé comme diurétique, dans l'hypertension artérielle, dans le Diabète car l'on pensait que le métabolisme de l'acide urique pouvait être altéré dans cette maladie (758) comme adjuvant de pâte dentifrice et contre les tumeurs par ZAHL et COOPER (776)

L'emploi des sels de lithium comme produits de substitution dans les régimes désodés fut une grave erreur. Cela amena en effet à de très nombreux cas d'intoxications et même de morts (certainement supérieurs, et de loin, aux cas ayant fait l'objet de publications aux U.S.A.) CORCORAN (186) 1949, HANLON (322) 1949.

Pourtant aucune étude toxicologique n'avait été entreprise à cette époque sur les sels de lithium alors que les conséquences biochimiques du régime désodé menaient à une véritable intoxication expérimentale. Cela suffit à tenir pour très suspect le lithium, en particulier aux USA, et devait gêner l'expérimentation neuropsychiatrique de ses composés.

LANGE en 1897 avait bien mentionné un effet du lithium sur la goutte (456-457) et les dépressions mais ce fut CADE (140, 143) en 1949 qui, recherchant l'existence de substances toxiques dans les urines des maniaques, découvrit par hasard un effet protecteur de l'urate de lithium dans l'intoxication par l'urée qui, injectée seule, entraînait habituellement des convulsions mortelles. Il rechercha alors l'effet propre du Lithium sur les animaux d'expérience : les cobayes restaient conscients mais à demi-léthargiques et répondaient à peine aux stimuli. Ils revenaient ensuite progressivement à l'état normal. Il utilisa alors le citrate et le carbonate de Lithium dans 10 cas de manies dont 3 chroniques et 6 cas de schizophrénie. Les résultats furent excellents dans tous les cas de manies et CADE prétendit éviter les rechutes en maintenant un traitement à faible dose. Les troubles mentaux des schizophrènes ne furent pas améliorés mais il y eut sédation de l'agitation et réduction des impulsions. Les épisodes mélancoliques ne furent pas influencés par le traitement.

Cette publication donna le premier essort psycho-pharmacologique au Lithium. Il fut successivement étudié en Australie par NOACK et TRAUTNER en 1951 (561) puis utilisé en France par de nombreux auteurs (721), en Italie (19), en Allemagne et au Danemark (634) avec d'excellents résultats chez les maniaques mais avec des risques non négligeables. L'apparition des neuroleptiques, grâce à leur rapidité d'action, à leur grande mania-bilité et à la pluralité des maladies psychiatriques auxquelles ils s'adressaient, devait entraîner progressivement l'oubli de l'action thérapeutique des sels de Lithium et seul, MOGENS SCHOU continua, intangible, son expérimentation, bien qu'aucune condamnation de l'effet thérapeutique du Lithium ne fût prononcée.

En 1961, à la suite de la question posée par le Journal of American Medical Association : "Y-a-t-il un légitime usage des composés du Lithium" deux ouvrages américains de pharmacothérapie indiquaient : "Il n'y a pas d'usage thérapeutique des sels de Lithium".

Toutefois, la persévérance de MOGENS SCHOU (656; 658; 665; 674) jointe au fait que certaines manies chroniques de même que les psychoses maniaco-dépressives à cycles très courts et les états mixtes étaient souvent mal influencés par les neuroleptiques, amena et ce, très lentement, un regain de faveur envers les composés du Lithium.

Depuis cette époque, une meilleure étude de la prévention des effets toxiques, les bons résultats cliniques, l'intérêt incomparable que représente une thérapeutique aussi simple que le Lithium dans l'étude biochimique des troubles de l'humeur, amenèrent les psychopharmacologues comme les thérapeutes, à s'intéresser de plus en plus à ces sels et ce, comme en témoigne la bibliographie abondante récente.

CHIMIE

Découvert en 1818 par ARFWEDSON (43,44) dans le Laboratoire de BERZELIUS (100), le Lithium est un cation monovalent qui appartient au groupe I, de la classification de MENDELIEFF (Métaux alcalins) dans lequel se trouvent également et par poids atomique croissant : le sodium, le potassium, le Rubidium, le césium et le francium. Toutefois, ce groupe peut se subdiviser (Thèse de J.R. BOISSIER (121) citant L. HACKSPILL, 319) en deux parties distinctes :

- a) - les alcalins "légers", lithium et sodium,
- b) - les alcalins "lourds", Potassium, Rubidium, Césium.

Le Lithium est le plus léger des métaux (densité 0,53) de nombre atomique 3, de poids atomique : 6,940. Il possède deux isotopes stables : ${}^6\text{Li}$ et ${}^7\text{Li}$, 3 isotopes radioactifs ${}^5\text{Li}$ (Vie moyenne 10^{-21} sec.), ${}^8\text{Li}$ (vie moyenne 0,83 sec.), ${}^9\text{Li}$ (vie moyenne 0,17 sec.). Il est fusible à 186°C . Le nom de Lithium vient du grec lithos qui signifie : pierre. Il fut isolé à partir de la pétalite.

Le Lithium possède de plus certaines propriétés chimiques qui le rapprochent du calcium et du magnésium qui font partie du groupe voisin des alcalino-terreux.

On le trouve dans les micas et dans certaines eaux minérales.

CHIMIE

Découvert en 1818 par ANDREW URE (48, 49) dans le laboratoire de
chimie (100), le lithium est un métal alcalin qui appartient au groupe
des métaux alcalins. Il est très réactif et se combine facilement avec
l'oxygène et l'eau. Il est utilisé dans la chimie organique et la
chimie inorganique. Il est également utilisé dans la fabrication de
certaines lampes à fluorescence.

(1) - Les sels de lithium sont utilisés dans la chimie organique et la
chimie inorganique. Ils sont également utilisés dans la fabrication de
certaines lampes à fluorescence. Le lithium est un métal alcalin qui
appartient au groupe des métaux alcalins. Il est très réactif et se
combine facilement avec l'oxygène et l'eau. Il est utilisé dans la
chimie organique et la chimie inorganique. Il est également utilisé
dans la fabrication de certaines lampes à fluorescence.

On le trouve dans les mines et dans certaines roches minérales.
Il est proche du calcium et du magnésium qui font partie du groupe voisin des
métaux alcalins.

- Répartition biologique :

Le Lithium est un oligo-élément à peu près universellement répandu tant dans le règne végétal que dans le règne animal.

On a pu le retrouver dans les dents, dans le lait tout d'abord puis dans la plupart des tissus d'animaux. Chez l'homme, sa présence fut d'abord signalée dans l'urine, le sang, la bile, la lymphe, puis dans la majorité des organes (8).

- Métabolisme du Lithium :

Résorbé facilement à partir de l'intestin et par voie sous-cutanée, intra-musculaire et intra-péritonéale, le Lithium est retrouvé en quelques minutes dans les organes après administration. Il se répartit à peu près comme l'eau dans le corps. Mais il existe cependant de petites différences de concentration dans les divers organes et entre ceux-ci et la concentration dans l'espace extra-cellulaire. Les gradients de concentration à travers la membrane cellulaire sont bien inférieurs à ceux observés pour le sodium et le potassium. D'une manière schématique, on peut dire que le Lithium rentre rapidement dans certains tissus comme le foie, les reins, la peau, alors qu'il rentre plus lentement dans d'autres comme les muscles, les os et le cerveau : en effet, la barrière hémato-encéphalique est peu perméable au Lithium (comme d'ailleurs au sodium et au potassium). Pour SCHOU (639), le Lithium ne se lie pas aux protéines plasmatiques. Le Lithium paraît entrer dans l'érythrocyte avec une constante de transfert du même ordre que le transfert passif de sodium et de potassium.

La sortie du Lithium semble être du même ordre et ceci suggère qu'il n'y aurait pas de sortie active comparable à celle du sodium.

A l'appui de cette hypothèse, on peut mentionner le fait que les concentrations dans les milieux intra et extra cellulaire sont comparables, de même qu'il n'existe pas de gradient de concentration dans les érythrocytes (MAIZELS) (502 à 505).

Quand le Lithium entre dans l'érythrocyte, il déplace le sodium aussi bien que le potassium, ce fait a été retrouvé sur des coupes de rein.

Le remplacement du sodium par le Lithium diminue le captage de la Noradrénaline par les plaquettes (ABRAMS) (1).

Le Lithium est retrouvé dans le liquide céphalo-rachidien deux heures après injection intra-veineuse chez les chiens. Dans un cas d'empoisonnement au Lithium chez l'homme, HANLON (322) trouve un taux de Lithium dans le LCR de 1,5 mEq/l, deux jours après que l'administration soit stoppée. A ce moment, le Lithium plasmatique était de 2,6 mEq/l. SCHOU détermine la concentration de Lithium dans le liquide céphalo-rachidien chez 6 maniaques qui ont été traités par des sels de Lithium pendant une à deux semaines. Dans tous les cas, le taux de Lithium était plus bas dans le LCR que dans le sérum. SCHOU rapporte que des analyses de la teneur en lithium de tissus d'animaux qui avaient reçu le médicament durant une longue période et de tissus de malades qui moururent pendant un traitement au Lithium n'ont pas montré d'accumulation prépondérante dans un organe quelconque.

Le Lithium passe la barrière placentaire où sa concentration est en général à la moitié des taux sériques (411).

Tous ces travaux cliniques ou expérimentaux confirment donc que la lithiémie est un moyen fidèle de la surveillance des malades soumis à cette thérapeutique.

- Elimination :

Le Lithium est surtout éliminé par les reins.

Seules des quantités minimales sont excrétées par les fèces. Le Lithium peut également être éliminé par la sueur (et ceci peut être davantage chez les maniaques). La moitié de la dose ingérée est excrétée en six à sept heures. Mais le Lithium est encore détecté 38 jours après l'arrêt de toute thérapeutique (le relâchage dans certains tissus serait très lent).

SCHOPSIN (684) a étudié l'élimination du Lithium par la salive : celle-ci apparaît très tôt après l'administration (1 heure) et sa concentration est le double de celle du sérum. Par ailleurs une corrélation semble exister entre l'amélioration clinique et l'élévation des concentrations de Lithium chez les maniaques. Les malades semblent ensuite se répartir en deux groupes : l'un voyant les taux de Lithium baisser et l'autre pas. Il existerait par ailleurs une corrélation positive entre la concentration de Lithium et le volume de salive. De plus, une administration chronique de Lithium diminue la natrémie et augmente le sodium salivaire.

TRAUTNER (731) a affirmé qu'au commencement du traitement, les maniaques excrétaient beaucoup moins de Lithium que ne le font les témoins, puis après quelques jours, une élimination importante de Lithium coïncidait avec une réduction des symptômes mais ces faits ont été controversés.

De toutes les façons, l'élimination rénale préférentielle nécessite une intégrité fonctionnelle parfaite de cet organe, d'où l'utilité de l'étude des clearances préalablement à toute thérapeutique. Quant à la clearance rénale du Lithium, elle est de 15-30 ml/minute. Si l'on compare ces résultats à la clearance glomérulaire, on s'aperçoit donc que les 4/5 du Lithium sont réabsorbés par le tubule. La capacité maxima rénale d'élimination chez l'homme est de 600 à 1800 mEq/jour. Il semble que Lithium et Sodium soient en compétition dans la réabsorption tubulaire, les mécanismes de réabsorption étant les mêmes et se faisant essentiellement au niveau du tubule proximal. Ceci expliquerait le fait que la réabsorption du Lithium soit particulièrement importante en cas de régime désodé. La clearance du Lithium diminue avec l'âge, pouvant s'abaisser à 10 - 15 ml / minute. Ceci explique la nécessité de diminuer la posologie avec l'âge. Par contre, la soif ou l'absorption d'eau, l'administration de grosses doses de diurétiques thiazidiques ou mercuriels laissent la clearance intacte (674). PLATMAN et FIEVE ont (591, 592) ont montré récemment que l'augmentation des boissons ingérées augmentait l'élimination de Li urinaire. Cette antagonisme Na/Li amena à proposer d'utiliser des doses

élevées de chlorure de sodium dans les intoxications graves par le Lithium afin d'accélérer l'élimination de Lithium, en fait les travaux cliniques n'ont pas confirmé cette hypothèse.

Les seules substances accélérant l'élimination du Lithium semblent être : l'aminophylline, l'acétazolamide, les diurétiques osmotiques, le bi-carbonate de sodium (674).

oOo

SELS DE LITHIUM UTILISES

De l'expérience de divers auteurs ayant utilisé les sels de Lithium dans un but thérapeutique, il semble que dans l'ordre de fréquence et d'efficacité on puisse recommander :

Le carbonate (19 % de Lithium) > citrate (8,5 % de Lithium) > acétate benzoate, salicylate (5 % de Lithium).

Quant au bromure, il a surtout été utilisé dans le traitement de l'épilepsie.

Le chlorure de Lithium (23 % de Lithium) est extrêmement hygroscopique et inapte à faire des cachets. Son emploi est surtout pharmacologique, mais il faut souligner, dès lors, l'intérêt de calculs en poids sec de ce sel.

Des objections se sont pourtant élevées contre le carbonate de Lithium. Raisonnant sans doute par analogie, certains auteurs ont craint de provoquer comme avec le carbonate de sodium 1) des érosions des muqueuses digestives et 2) en neutralisant le ClH gastrique, de modifier l'équilibre acido-basique de l'organisme. De plus, la solubilité relativement faible du carbonate de Lithium a fait naître des doutes sur sa résorption intestinale.

SCHOU dissipe ces craintes en affirmant que sur une durée de 15 ans, le carbonate n'a jamais provoqué d'accidents au niveau des muqueuses digestives. Un cachet de carbonate de lithium laissé dans la bouche ne laisse qu'un goût fade; avalé aussitôt, il n'a aucun goût. 25 mEq de carbonate de Lithium (dose journalière moyenne) ne neutralise qu'un cinquième de la quantité de ClH sécrété quotidiennement. Les reins peuvent éliminer dix fois plus de carbonate que la quantité administrée.

La résorption du carbonate de Lithium à partir du tube digestif semble être presque totale. Moins de 1 % du Lithium administré sous forme orale est éliminé par les fèces. AMDISEN et SCHOU (17-18) donnèrent les différents sels de Lithium en une dose unique et élevée à des volontaires et déterminèrent la concentration sérique du Lithium dans les heures qui suivirent. Le pic maximum de lithiémie était atteint 1 h à 3 h après l'administration de citrate de Lithium et d'acétate de Lithium et 2 à 4 heures après l'administration de carbonate de Lithium. La hauteur du pic maxima dépendait beaucoup plus de la dose de Lithium que du sel employé. De plus, la comparaison de personnes ayant une sécrétion gastrique normale et de malades porteurs d'achylie histamino-résistante ne montrait pas de variation significative. Enfin soulignons qu'une résorption trop massive de sels de Lithium favorise l'apparition de manifestations secondaires.

- Voies d'administration :

Orale dans presque tous les cas, sous forme de cachets dosés à 250 ou à 300 mg de carbonate de Lithium. Certains auteurs ont proposé le Lithium en injection parentérale sous forme de succinate de Lithium (9 % de Lithium) mais n'en ont retiré aucun bénéfice évident. Le peu d'intérêt commercial d'une préparation aussi simple n'a pas incité les laboratoires à introduire une forme pharmaceutique sur le marché. Toutefois, deux laboratoires américains ont fait des demandes, récemment, en particulier pour l'étude d'une forme retard (18). Elle présenterait un intérêt thérapeutique certain en empêchant les montées rapides de la lithiémie-secondaire à la prise des cachets, ce qui semble la meilleure prévention contre les effets secondaires indésirables. Le Laboratoire Delandale (Canterbury, Kent, Angleterre) vient de mettre au point un carbonate de Lithium à résorption lente permettant d'effectuer une seule prise par jour (* PRIADEL).

- Posologie :

Elle est variable suivant les auteurs.

- pour le citrate de Lithium, elle se situe entre 2,50 et 3,50 grammes avec un maximum de 6 grammes.

- - pour le carbonate de Lithium, elle se situe entre 0,90 gramme et 1,8 gramme pour un maximum de 3 grammes (25 à 30 mEq/jour pour SCHOU).

Beaucoup d'auteurs s'arrêtent un jour sur sept dans leur thérapeutique. Les doses fortes d'emblée sont surtout utilisées dans la manie aiguë, puis les doses d'entretien poursuivies le plus longtemps possible se situent à peu près à la moitié de la dose initiale. De toutes les façons, on aura toujours intérêt à répartir les cachets au cours de la journée.

Par ailleurs, les doses journalières seront augmentées chez les sujets pesant plus de 70 kg; à l'inverse elles seront diminuées chez les sujets âgés de plus de 65 ans. Toutefois la posologie ne peut se concevoir de manière stricte car celle-ci sera toujours adaptée aux lithiémies mais parfois aussi à la lithiurie (normalement : 15 à 50 mEq/24 heures). Certains auteurs pensent qu'en donnant en plus du chlorure de sodium, on prévient les effets secondaires sans diminuer l'action (112).

- Taux sériques de tolérance :

a) - Le dosage des lithiémies sera effectué par spectrophotométrie : le Lithium colorant la flamme en rouge avec un spectre d'émission de 670,7 Å. Il convient de souligner toutefois que de nombreux spectrophotomètres sont à étalon interne de Lithium et nécessitent donc le changement du filtre. Le prélèvement sanguin est fait le matin avant la prise du premier cachet de Lithium (13)(340).

b) - Les taux de tolérance sont compris habituellement entre 0,6 et 1,2 mEq/litre. Les limites inférieures généralement admises se situent entre 0,6 et 0,8 mEq. Les limites supérieures du taux semblent avoir varié dans un

sens restrictif puisque SCHOU admettait au début un taux sérique de 2 mEq/litre, taux qu'il a ramené à une limite $\leq 1,6$ mEq. Il n'y a pas de parallélisme avec l'effet clinique.

Des phénomènes toxiques interviennent, si l'on dépasse les taux de tolérance admissibles. On peut toutefois voir des phénomènes toxiques apparaître à des taux usuels d'utilisation. On les explique par des modifications à l'échelon intra-cellulaire avant la modification du taux extra-cellulaire. Après suppression du Lithium, les taux sériques tombent de moitié tous les 1 à 2 jours. Les taux inférieurs à 0,6 mEq sont considérés comme trop bas pour AMDISEN et même 0,8 pour SCHOU qui a vu certaines rechutes à 0,6 mEq. Enfin il n'a pas été mis en évidence de phénomènes de sensibilisation ni de résistance, pas de syndrome de sevrage après l'arrêt de la thérapeutique. Particulièrement intéressant paraît être l'observation de l'augmentation des taux sériques après guérison de l'accès maniaque pour des doses/jour identiques (ces faits seront revus dans le chapitre : Mécanismes d'action).

Rappelons que le taux sérique du Lithium monte à 0,2, 0,4 mEq/l. après l'absorption d'un cachet de carbonate de Lithium à 300 mg et à 0,3 - 0,6 mEq/litre après 2 cachets. Ainsi une lithiémie à jeun de 0,8 mEq correspond-elle à une concentration moyenne de 1,1 mEq/litre/24 heures. Avec l'utilisation des cachets-retard de Lithium, les écarts de concentration moyenne sont moindres.

c) - Fréquences des contrôles :

A la période initiale, il semble important de pratiquer des examens tous les deux jours pendant 15 jours, puis on diminue progressivement : une fois toutes les semaines puis tous les mois et enfin, dans un traitement au long cours, un contrôle tous les 3 mois paraît nécessaire même si la tolérance clinique est parfaite. En somme, le traitement par les sels de Lithium repose sur les mêmes principes que le traitement anticoagulant.

- Indications du Lithium en psychiatrie :

I - Etats maniaques :

Depuis la première publication de CADE (140) de nombreux travaux cliniques ont confirmé tout l'intérêt de cette thérapeutique.

a) - Manies aiguës :

Les sels de Lithium sont actifs mais pour contrôler l'agitation il faut 7 à 10 jours de traitement. Ceci explique l'emploi préférentiel dans cette indication des neuroleptiques et de la convulsivothérapie dont la cinétique d'action est plus rapide. Toutefois, la résistance de certains malades a pu faire du Lithium la seule thérapeutique vraiment active (674).

b) - Manies chroniques, hypomanie, prophylaxie des manies aiguës :

Il semble que le Lithium soit dans ces formes d'un très grand intérêt, comme le souligne l'ensemble des publications résumées dans le tableau n°1. Son action s'exerce sur la grande majorité des formes cliniques de la maladie, que celle-ci s'exprime par des états d'agitation violente ou au contraire de gaîté expansive, que la durée de ces épisodes soit prolongée ou brève, que le rythme des manifestations cycliques soit espacé ou court soulignons que ces manies récidivantes à cycle court sont une indication très intéressante car souvent mal influencées par les thérapeutiques habituelles).

Toutefois, l'action du Lithium n'est que palliative. Le traitement doit donc être indéfini. L'arrêt du traitement, en particulier lorsque le malade sort de l'hôpital, entraîne le retour des épisodes maniaques. De même, des doses d'entretien trop faibles (par exemple un comprimé à 0,30 g par jour de carbonate de Lithium) ne permettent pas le maintien de la lithiémie à des taux efficaces et n'empêchent pas le retour vers des manifestations hyperthymiques. C'est souligner une fois de plus l'importance des dosages de contrôle qui seuls peuvent guider dans l'ajustement de la posologie.

L'énorme avantage sur lequel insistent presque toutes les publications est que le malade ne ressent pas (comme avec les neuroleptiques) une impression d'inhibition psychomotrice. Seuls certains malades se plaignent d'être "muselé" dans leur activité idéique mais il faut interpréter cette action dans le cadre de la richesse des associations de pensée des états maniaques. De plus, cet effet secondaire semble disparaître en six semaines environ, d'où pour WHITE (764), l'emploi possible du Lithium et d'une psychothérapie de type analytique.

L'ensemble de ces résultats fait ressortir un pourcentage d'amélioration voisin de 80 %. FIEVE (246) signale récemment une cédation complète de la phase maniaque chez six malades résistant au Méthysergide dont l'emploi dans les troubles thymiques avait semblé favorable dans les publications de RYSANEK et HASKOVEC (333).

II - Dépressions endogènes :

a) - Dépression aiguë :

L'action des sels de Lithium est faible, certainement très nettement inférieure à celle des imipraminiques et de la convulsivothérapie. CADE (141 ° 143) ne leur trouve aucune action, NOACK et TRAUTNER (561) pensent qu'il existe au contraire une aggravation. FIEVE et PLATMAN (248 249) sur 11 malades étudiés en double aveugle publient : 6 échecs, 3 améliorations par le placebo, 2 améliorations par le Lithium, mais qui persistent si l'on remet le malade au placebo, ce qui fait envisager la possibilité d'une amélioration spontanée. HANSEN (323) observe un cas sur 12 favorablement influencé par les sels de Lithium. Par contre, ANDREANI (22) retrouve 10 succès sur 24 malades et surtout VOJTECHVOSKY (746) qui sur 14 états dépressifs résistant à l'électrochoc affirme avoir obtenu 8 normalisations de la thymie.

b) - Prophylaxie des dépressions récidivantes : (en dehors des phases dépressives évoluant dans le cadre de manifestations bipolaires).

TABLEAU

Références	Nombre	Améliorés	Non améliorés
140 - Cade 49	10	10	0
213 - Despinoy, De Romeuf 51	3	3	0
561 - Noack-Trautner 51	27	26	1
611 - Reyss-Brion-Grambert 51	4	3	1
207 - Deschamps-Denis 52	4	4	0
224 - Duc, Maurel 53	4	3	1
297 - Giustino 53	2	0	2
300 - Glesinger 54	21	15	6
634 à 636 - Schou 55	48	39	9
691 - Sivadon, Chanoit 55	10	10	0
721 - Teulié 55	25	20	5
285 à 288 Gershon 56	10	9	1
612 - Rice 56	37	34	3
22 - Andréani 58	14	13	1
85 - Belling 59	32	24	8
644, 647, 648, Schou 59	119	91	28
431 - Kingstone 60	17	16	1
322 - Hartigan 63	45	32	13
629 - Schlagenhauf 66	10	10	0
498 - Maggs 63	28	18	10
760 - Wharton 66	25	17	8
761			
115 - Blinder 68	22	21	1
306 - Gottfries	32	30	2
777 - Zall	33	26	7

Les sels de Lithium dans les états maniaques

Les publications sur l'effet préventif du Lithium dans ces affections sont beaucoup moins importantes et seules des études longitudinales menées sur de nombreuses années autoriseront un avis plus sûr (DYSON, 230-231). Il semble toutefois que l'action du Lithium soit moins marquée que celle de l'Imipramine sur la fréquence des rechutes. Pour SCHOU on observerait surtout une diminution de l'intensité et de la durée de ces rechutes. On a par ailleurs décrit, dans deux cas de dépressions résistant aux thérapeutiques usuelles, une action favorable de l'association Lithium + Imipramine. Dans les mêmes conditions, ZALL (777) rapporte une amélioration sous l'association Lithium et inhibiteurs de la monoamine oxydase. L'association Lithium et antidépresseur mérite certainement une étude plus extensive en clinique psychiatrique.

III - Prophylaxie de la psychose périodique :

Les difficultés d'étude tiennent à la grande variabilité de la fréquence de survenue des cycles thymiques, ce qui oblige à une sélection préalable des malades devant rentrer dans le cadre d'une étude clinique. Il est dès lors évident que ce choix pourra faire l'objet de critiques méthodologiques. BAAS-TRUP et SCHOU ont étudié 88 malades en méthode ouverte, (57,63,64) (la méthode en double aveugle ayant été rejetée en raison des effets secondaires du Lithium, méthode permettant en réalité de reconnaître si le malade est soumis au Lithium ou au placebo). Les sujets retenus avaient au moins deux phases maniaco-dépressives par an et furent suivis pendant 5 ans. Sans Lithium la moyenne des rechutes fut de 8 mois alors que sous thérapeutique celle-ci s'abaissa entre 60 et 85 mois. De plus les auteurs notèrent que si une rechute survenait, elle était plus brève et moins intense. Au total, 18 sur les 88 malades rechutèrent. Sur ces 18, 12 firent une seule rechute et 6 plus d'une rechute. Mais de nombreuses remarques sont à formuler : tout d'abord, si la thérapeutique était entreprise pendant une phase dépressive, des dérivés tricycliques étaient administrés pendant deux semaines, les malades étant tout d'abord laissés sans Lithium puis, dans un deuxième temps, étant mis sous thérapeutique. L'effet aurait donc pu dépendre seulement de l'évolution spontanée de la

maladie. SCHOU (672-674) répond que 1), si le traitement était arrêté, les cycles reprenaient avec la même fréquence et que 2), l'évolution spontanée de la maladie se fait vers l'apparition de cycles plus courts et non vers une extinction. Par ailleurs, discutant les échecs, SCHOU fait intervenir :

1) - la dose rigide choisie pour tous les malades, la lithiémie a pu s'abaisser au dessous du seuil d'efficacité de 0,8 mEq/litre.

2) - la place nosologique exacte de ces troubles thymiques qui comportent souvent des signes atypiques qui posent le problème d'une psychose dissociative sous-jacente,

3) - la longueur avec laquelle certains malades ont réagi à la thérapeutique: en effet, dans plusieurs cas, ce n'est qu'au bout de 6 mois, voire d'un an, qu'une amélioration a pu être constatée; de plus, les épisodes maniaques furent seuls tout d'abord influencés chez certains malades, puis beaucoup plus tard, les dépressions.

4) - L'oubli ou l'abandon du médicament,

5) - Enfin, SCHOU émet l'hypothèse d'un "métabolisme individuel" différent.

Le Lithium n'entraîne donc pour SCHOU que 20 % d'échecs sur une étude de 5 ans.

Rapprochons de cette publication l'observation de JENNER (674) d'une psychose périodique évoluant depuis 11 ans avec des cycles réguliers de 48 heures qui disparurent sous le Lithium. De même, GOODWIN (305) dans une étude récente reposant sur des critères sévères, retrouve 40 % d'amélioration dans les phases dépressives et 75 % dans les phases maniaques. Il est difficile de comparer cette thérapeutique avec d'autres traitements prophylactiques :

1) - L'électrochoc administré régulièrement semble efficace (10 échecs sur 60 malades d'après 2 publications) (282-416) mais, outre la répugnance des malades, la convulsiothérapie répétée entraîne des troubles de mémoire plus ou moins importants.

2) - ANSGT et coll. (27) traitèrent 27 malades maniaco-dépressifs pendant une moyenne de 22,3 mois par de l'Imipramine à raison de 150 mg/200 mg/jour. Malgré un "a priori favorable", le total des rechutes sous Imipramine est un peu plus élevé que durant la période équivalente avant la cure. Avec le Lithium au contraire, bien que les auteurs fussent sceptiques au départ, il y eut significativement moins de rechutes mais autant l'effet fut minime dans les dépressions à rechutes, autant l'effet fut satisfaisant dans les troubles bipolaires.

Deux autres avantages du Lithium semblent être ses bons résultats :

a) - Sur les variations d'humeur sub-psychotiques inter-critiques qui, sans être un motif d'hospitalisation, pour ces malades, entraînent toutefois dans leur métier un absentéisme important.

b) - Le Lithium a été employé avec succès sur des personnalités cyclothymiques mais les cas publiés sont très peu nombreux car peu observés dans le cadre du recrutement asilaire de beaucoup de services psychiatriques. Toutefois, cette indication pourrait amener à une utilisation extensive des sels de Lithium. Les seuls malades non satisfaits par cette normalisation thymique sont ceux qui utilisent les phases hypomaniaques dans le cadre de métiers de création artistique par exemple. Chez ces malades, les indications thérapeutiques ne seront posées qu'avec prudence. En conclusion, nous pouvons dire que les sels de Lithium exercent une action prophylactique nette sur les psychoses périodiques, les effets étant indépendants de l'âge, du sexe, de la durée de la maladie mais étant toujours plus nets si l'on se trouve devant une forme pure que si persiste un doute sur une éventuelle schizophrénie.

V - Schizophrénie :

Le Lithium peut agir sur les épisodes d'agitation mais n'intervient pas sur la structure dissociative. ZALL (777) étudiant dix malades présentant une symptomatologie schizo-maniaque trouve une amélioration complète, huit diminutions de l'état maniaque laissant persister de manière inchangée les autres signes psychotiques et un échec complet.

V - Indications diverses :

GERSHON (228) a traité avec succès huit syndromes prémenstruels et SCHOU (674) a cherché à utiliser le Lithium dans les névroses obsessionnelles sans en tirer un effet certain.

VI - Critique des résultats :

Une analyse des cas publiés pose des problèmes de regroupement. En effet, les critères diagnostiques et thérapeutiques ont été très divergents : ainsi, sur le plan clinique, certains s'en tiennent aux signes d'examen, d'autres font passer des batteries de tests. Sur le plan théorique, d'une part certains travaillent en méthode ouverte, d'autres en méthode à double insu, d'autre part la posologie et les taux de lithiémie efficaces sont très variables suivant les auteurs. Par ailleurs, le petit nombre de malades et la grande variété des cycles limitent les études en double insu qui doivent être faites chez le même malade. Dans de nombreuses publications, le Lithium a été utilisé après échec des neuroleptiques, la longueur d'observation nécessaire et l'obligation de la prise constante du médicament est difficile chez les maniaques.

On connaît de nombreux cas de rémission spontanée. Or, certains auteurs traitent d'emblée, d'autres éliminent toute cédation spontanée en commençant 15 jours après, une thérapeutique par placebo; Certains cotent sur la longueur des rémissions, d'autres sur la disparition des signes en intensité, soit de manière subjective, soit sur les tables de cotation.

Il serait ainsi très souhaitable que des protocoles internationaux se dégagent au cours des prochaines années et autorisent des résultats vraiment comparables.

Toutes ces critiques méthodologiques ont amené certains auteurs (B. BLACKWELL et M. SHEPHERD, 110) à remettre en cause l'effet thérapeutique des sels de Lithium et ont été reprises par M. VIGY (744) dans une analyse récente. Ainsi, en étudiant cas par cas la série de SCHOU, ces auteurs

arrivent à une évaluation de 21 % de cas retenus pour supporter l'hypothèse d'une action prophylactique tandis que SCHOU en retenait 58 %. Or, pour BLACKWELL 21 % est à peu près la proportion des malades de psychiatrie qui deviennent dépendants du médicaments qu'ils prennent, quel qu'il soit. Faisant alors la contre épreuve, BLACKWELL (111) a repris la méthode de SCHOU pour évaluer chez 13 de ses propres patients un éventuel effet prophylactique d'autres drogues psychotropes. Il obtient des résultats comparables à ceux observés par SCHOU avec le Lithium mais, fidèle à ses critiques antérieures, il s'interdit de conclure. SCHOU lui répond que le fait d'avoir utilisé d'autres drogues ne peut être porté contre le Lithium, le dialogue par l'intermédiaire des publications prenant peu à peu un tour passionnel et de moins en moins scientifique.

oOo

EFFETS SECONDAIRES ET COMPLICATIONS TOXIQUES

La pathologie iatrogène des sels de Lithium est variée mais d'emblée il est nécessaire d'opposer la fréquence de manifestations secondaires peu gênantes pour le malade avec les rares cas d'encéphalopathies graves publiés. (12), On observe :

1 - Des troubles digestifs marqués par des signes d'intolérance gastro-intestinale : douleurs abdominales, plus particulièrement à type de brûlures épigastriques, nausées, vomissements, anorexie, diarrhée. Ils furent notés dès 1909 par ROBIN.

2 - Des troubles nerveux :

- un discret tremblement est très fréquent : tremblement permanent bilatéral essentiellement digital mais parfois tremblement d'attitude et plus rarement tremblement de repos de type parkinsonien avec associé à lui les autres éléments d'atteinte du système extra-pyramidal : akynetisme, roue dentée, exagération des réflexes de posture. Quelques observations mentionnent des manifestations transitoires de type choréo-athétosiques (PETERS 49, 585) :

- un certain degré de somnolence, des céphalées légères,
- plus rarement : ataxie, vertiges vrais, mystagmus, bourdonnements d'oreilles,

- certains auteurs citent : des troubles moteurs passagers, une "aphasie motrice" transitoire, une exagération des réflexes ostéotendineux.

- enfin ont été mis en évidence des fasciculations, une hyperirritabilité musculaire, tout particulièrement au niveau des muscles de la face, une sensation d'engourdissement des extrémités.

- BLEULER (113) cite : "des hallucinations visuelles et tactiles".

- par contre SCHOU (667, 668, 571) rapporte 8 cas d'intoxications graves par les sels de Lithium dont le tableau clinique est proche de celui des encéphalopathies toxiques : confusion mentale, syndrome ataxique, état de mal comitial, réflexes hypertoniques, puis coma profond et mort dans 3 cas. Des crises d'épilepsie furent observées chez deux malades. L'EEG chez 3 malades montra une diminution de l'activité alpha et une augmentation de l'activité theta et delta, à maximum frontal, les modifications furent réversibles. La cause de l'exitus a semblé secondaire à des manifestations pulmonaires à type d'oedème aigu pulmonaire, d'encombrement avec atélectasie, de surinfection bronchique. Un seul cas a été vérifié, il n'a pas été mis en évidence de lésion anatomo-pathologique évocatrice. En cas d'évolution favorable, les suites furent simples, sauf chez un malade chez lequel persista encore quelques semaines une légère atteinte de la mémoire. Il semble par ailleurs que dans les cas rassemblés une proportion importante de ces malades paraissait avoir un régime pauvre en sodium et des infections urinaires. Un seul prit le Lithium dans un but suicidaire.

3 - Les troubles hydroélectrolytiques et rénaux :

- surtout sensation de soif intense avec une légère perte de poids,
- polyurie parfois importante,
- mais le problème le plus difficile est celui d'une éventuelle toxicité rénale du Lithium,

- FLESSINGER trouve une albuminurie dans 23 cas mais sur ces cas (641) 8 cas présentaient une albuminurie orthostatique. Or, l'on sait la fréquence de l'albuminurie orthostatique sur une population témoin.

- quant aux signes d'atteinte rénale aiguë toxique de type tubulonéphrite, ils semblent très tardifs puisqu'observés à une phase préagonique; par ailleurs le manque de documents anatomiques et d'exploration fonctionnelle préthérapeutique rend l'analyse très difficile.

De toutes les façons, il semble qu'il y ait une opposition entre ces lésions et celles observées de manière régulière chez l'animal soumis à une intoxication mortelle : on retrouve en effet chez le rat une déperdition de Na, une augmentation de la natriurie, une diminution de la kaliurie et une augmentation de la kaliémie, puis une hyperazotémie et à la vérification, des lésions dégénératives de l'épithélium tubulaire.

Tous ces troubles sont fortement majorés par un régime pauvre en Na.

Le point essentiel chez l'homme en tout cas est que la présence d'un trouble rénal préexistant peut diminuer la clearance du Lithium. De même, au cours du traitement, il semble légitime de rechercher, à intervalles réguliers, une infection urinaire.

4 - L'appareil cardio-vasculaire est d'habitude peu touché (pourtant ces faits furent notés dès 1907 par LUFF, 490).

- certains auteurs signalent une hypertension artérielle qui s'oppose aux données de la pharmacologie animale. Dans les intoxications à l'électrocardiogramme, on peut noter un aplatissement de T ou une inversion réversible en une à deux semaines alors que le taux de potassium plasmatique ne change pas,

- dans 2 cas mortels, il a été observé un aspect de bloc intra-ventriculaire avec exitus brutal et un cas de flutter et tachyarythmie avant la mort, mais dans l'ensemble la conduction nodale est très peu touchée chez les malades ne présentant pas de signes d'intoxication,

- une insuffisance cardiaque préexistante a pu être aggravée mais ces malades étant au régime désodé, le Lithium est contre indiqué.

5 - L'atteinte de la glande thyroïde a été notée plus récemment et semble être une complication tardive des traitements au long cours, des goîtres diffus se développèrent chez un petit nombre de malades, sans distinction de sexe. L'échelle des âges se situant entre 20 et 60 ans et le délai d'apparition s'échelonnant entre 5 mois et 2 ans (16).

- chez deux malades, l'apparition de signes de compression de l'arbre aérien amena à l'intervention chirurgicale.

- le retentissement hormonal fut minime puisque 2 malades seulement présentèrent des signes discrets d'hypothyroïdie bien régressifs sous opothérapie. SED VALL (676-677), et COOPER (180) reprenant les études sur le métabolisme de l'iode à titre systématique trouvent une augmentation de la fixation d'I¹³¹ après 12 à 16 semaines de traitement et une diminution de PBI et de la T⁴ après 2 semaines de traitement et même parfois plus rapidement.

6 - Des troubles divers ont été signalés dans la littérature :

- 2 cas de prurit généralisé,

- MAC LEOD en 1949 signale une action transitoire sur la lignée germinale et "l'instinct génésique" (aucun spermogramme n'a été effectué), 694-695,

- un purpura,

- PLENGE constatant parfois une augmentation de poids a étudié sur des rats le métabolisme du glycogène : le taux de glycogène dans le diaphragme et le cerveau augmente alors que le glycogène hépatique diminue : le glucagon sérique fut retrouvé à un taux double de celui des animaux témoins. La phosphorylase A fut également augmentée significativement. (594).

En conclusion :

1 - Rappelons la prédominance des troubles neurologiques dans les intoxications, leur fréquence de survenue augmentant avec le dépassement des seuils sériques tolérés. Mais il faut signaler que des signes toxiques peuvent apparaître alors que les taux sériques restent les mêmes ou ne sont pas supérieurs aux taux de tolérance. Enfin, ces signes peuvent apparaître sans qu'il y ait d'effet clinique favorable. A l'inverse certains malades tolèrent sans complication des lithiémies de 2 et même 3 mEq.

2 - Quant aux effets secondaires, ils sont surtout observés après absorption des cachets et semblent dépendre (comme le souligne SCHOU) davantage de la rapidité de l'élévation des concentrations que du niveau atteint. En règle

générale, les effets secondaires apparaissent au début du traitement et disparaissent en l'espace d'une à deux semaines, sauf le tremblement et la soif qui peuvent persister plusieurs années. Leur augmentation ou leur réapparition, alors que le traitement est institué depuis longtemps, doit toujours faire craindre une intoxication débutante.

- Traitement des intoxications :

Repose sur les perfusions de sérum salé plus du potassium, les méthodes d'épuration en milieu spécialisé en cas d'atteinte grave.

SCHOU (668) propose un traitement analogue à celui du coma barbiturique (Bicarbonate de sodium et diurèse forcée), associée à de l'aminophylline.

- Prévention :

1 - respect des contre-indications,

2 - bilan clinique et biologique pré-thérapeutique :

- . ionogrammes sang et urines,
- . fonctions rénales : clearance à la créatinine,
- . Van Slyke, culot, HLM,
- . radio du thorax,
- . ECG

3 - régime normalement salé,

4 - surveillance des lithiémies voire des lithiuries à intervalles réguliers et dès qu'apparaissent des signes mineurs d'intolérance.

- Contre-indications :

Tout malade présentant une atteinte rénale, une atteinte cardio-vasculaire, une sclérose hépatique et de manière plus générale, toute affection nécessitant un régime désodé.

- à un moindre degré, on peut également contre-indiquer le Lithium à tout malade porteur d'une affection neurologique portant sur la coordination et la régulation des mouvements. Enfin, de nombreux auteurs déconseillent son emploi chez la femme enceinte, bien qu'aucune expérimentation tératologique chez les mammifères n'avait fait craindre la survenue de malformations, les seules anomalies ayant été observées chez des organismes inférieurs. Des études récentes ont cependant mis en évidence des fissures palatines chez la souris (713).

On peut citer également le très léger argument apporté par SCHOU (674) qui a pu observer 6 enfants conçus et mis au monde sous thérapeutique par le Lithium et indemnes de toute malformation.

oOo

ELECTROENCEPHALOGRAMME ET SELS DE LITHIUM

A - Chez l'homme, DUC et MAUREL (224) retrouvent des anomalies du tracé électrique allant de la "réaction critique électro clinique" (ou crise psychovégétale avec image électrique comparable aux épilepsies temporales) à une dysrythmie mineure (association de rythme ralenti à 5/8 cycles secondes surchargeant le rythme de base) en passant par des termes de transition (décharges d'ondes delta à pente raide et à localisation pariéto-occipitale).

D'autres travaux font état de cette désorganisation de l'activité basale avec augmentation des ondes lentes, augmentation des potentiels épileptiques, légère augmentation des ondes rapides et exagération des anomalies focales (21-22). Ces découvertes sont en accord avec celles des autres chercheurs (PASSOUANT, 1952, 580 - MAYFIELD 520 et BROWN, 1966); de plus, on observe chez beaucoup de sujets des tracés comparables à ceux "de somnolence", une diminution de la réponse EEG aux stimuli sensoriels (SLI, SAI). Le tracé a été rapproché de ceux obtenus avec les drogues anti-cholinergiques type Ditrane, Atropine. PFEIFFER (587), en EEG intégré, retrouve à partir de 300 mg de Li une augmentation du M.E.C. (Mean Electrical Energy Content) et à 600 mg apparaît une augmentation du coefficient de variation. Ces variations sont interprétées comme une action du Lithium sur la pompe à sodium. Si le Lithium est continué à long terme, on peut observer au contraire une diminution du "contenu énergétique cérébral".

B - Chez l'animal : l'étude des effets des sels de Lithium sur l'EEG a été repris récemment par ETEVENON : après administration de chlorure de Lithium (200 mg/kg/ IP) à des rats adultes, chroniquement implantés, apparaît au cours des six premières heures, une hypotonie musculaire importante qui s'accompagne d'un tracé synchronisé. L'électrocorticogramme intégré augmente au cours du temps suivant l'injection de Cl Li, tandis que l'électromyogramme intégré décroît.

L'administration répétée d'injections quotidiennes de 200 mg/kg de Cl Li fait apparaître successivement des tracés d'ondes lentes entrecoupées de brèves périodes désynchronisées, puis l'apparition de pointes irritatives, des périodes paroxystiques de pointes ondes et un tracé polymorphe de souffrance cérébrale qui précède la mort en 5 à 15 jours. A la dose de 100 mg/kg, les tracés sont beaucoup moins modifiés et les animaux ne succombent pas. Une série de dosages des taux cérébraux de Lithium, Sodium, Potassium, a été entreprise à des temps variables de l'expérimentation chronique afin de vérifier l'hypothèse d'une accumulation irréversible. Les taux ioniques cérébraux ne sont pas augmentés après traitement. à la dose de 100 mg/kg. Le taux de Lithium plasmatique est significativement corrélé avec le taux de Lithium cérébral.

- Les sels de Lithium chez l'homme normal :

SCHOU administrant du Lithium aux doses usuelles et en double aveugle note des effets minimes : fatigue légère, passivité. Deux des volontaires reconnaissaient les périodes de placebo ou de Lithium. Enfin aux doses fortes les signes mineurs d'intolérance sont retrouvés : vertige, diarrhée, tremblement, faiblesse musculaire.

- Pharmacologie :

L'importance biologique et les effets pharmacologiques furent décrits par KRUHOFFER et coll. (449), SCHOU (640, 642) et BOISSIER (119 à 123)

qui précisa en particulier les effets toxiques et les actions sur le système nerveux autonome. Avant ces travaux, quelques faits, parfois divergents, avaient retenu l'attention des chercheurs :

- le Lithium a un effet toxique sur les spermatozoïdes des mammifères et en particulier humain,
- le Lithium possède une action toxicardiaque indirecte due à l'accumulation de potassium,
- il existe un effet inhibiteur sur les mouvements ciliaires et amœboïdes,
- il réduit l'excitabilité du nerf et exerce une action dépressive sur le muscle,
- le Lithium peut remplir (imparfaitement) le rôle du sodium et s'oppose au potassium,
- il déprime les centres nerveux supérieurs,
- il peut intervenir comme effecteur enzymatique à faibles doses (147) mais il possède le plus souvent une action inhibitrice sur de nombreux systèmes enzymatiques à plus forte dose,
- le Lithium peut être considéré pour d'autres auteurs comme un potassium "atténué".

Le sel utilisé est le plus souvent le chlorure de Lithium : poudre blanche, très hygroscopique et nécessitant le calcul en poids sec, des quantités administrées.

Dans sa thèse, BOISSIER a mis en évidence :

1 - La toxicité aiguë chez la souris :

Le DL₅₀ Souris en administration intra -veineuse est de 705 mg/kg ClLi.

La DL₅₀ du rat après administration en intra -veineuse sur 48 heures est de 525 mg/kg de ClLi

2 - En administration chronique chez le rat : il existe une perte de poids des rats au trentième jour puis les rats meurent. Les doses qui peuvent être

données de manière prolongée chez le rat sans donner lieu à une léthalité sont de l'ordre de 20 mg/kg/jour.

J.R. BOISSIER conclut donc : le chlorure de Lithium est un sel doué d'une assez forte toxicité. L'administration de doses uniques ou faibles et répétées entraîne des troubles graves, suivis de mort. Le déterminisme de la mort est différent selon que l'on se place dans les conditions de toxicité aiguë ou chronique. Si dans les expériences de longue durée il semble que les lésions au niveau du rein jouent un rôle de premier plan dans l'évolution des troubles, on ne peut retenir l'idée d'une origine rénale pour expliquer la mort provoquée par les fortes doses. Dans ce cas, l'arrêt respiratoire paraît déterminant, antérieur à l'arrêt cardiaque. Une étude plus fine au niveau du coeur et de la respiration peut permettre d'élucider ce dernier point.

3 - L'action cardio-vasculaire : s'oppose à celle du potassium. Le chlorure de Lithium est inotrope positif. Aux mêmes doses, le potassium entraîne un arrêt cardiaque :

- à des doses plus fortes survient un arrêt cardiaque en systole le plus souvent, mais l'hypertonie du liquide semble jouer car une injection de sodium concentré donne les mêmes phénomènes,

- Le Lithium peut permettre à un coeur arrêté par le potassium de repartir.

- A l'électrocardiogramme : le potassium donne des extrasystoles ventriculaires puis apparition d'un rythme idioventriculaire.

Le Lithium dans un premier temps augmente la fréquence puis dans un deuxième temps la fréquence diminue avec fibrillation auriculaire, troubles de la repolarisation, diminution de l'espace QT, et mort en fibrillation ventriculaire.

Après l'arrêt des perfusions de Lithium, les troubles se développent intangiblement alors qu'avec les alcalins lourds la régression des anomalies est la règle.

Ces travaux s'opposent à ceux de Mac KUSICK (493) mais les conditions techniques, en particulier les vitesses de perfusion étaient très différentes;

- au niveau de la tension artérielle : le chlorure de Lithium est hypotenseur, il antagonise l'action hypertensive du potassium. Cette action hypotensive persiste après atropinisation, chez l'animal spinal ou après ganglioplégiques. Le Lithium diminue l'hypertension adrénalique mais de façon inconstante sans jamais l'inverser. La Yohimbine laisse persister intégralement l'hypotension lithique. De plus, J.R. BOISSIER observe une diminution puis la suppression de l'action excito-ganglionnaire de l'acétylcholine avec des doses de chlorure de Lithium qui ne modifient pas l'HTA de l'adrénaline injectée.

J.R. BOISSIER conclut à une action directe sur la fibre musculaire lisse.

4 - Le Lithium exerce une action dépressive sur la respiration, probablement d'origine mixte centrale et périphérique.

5 - Reins :

Le Lithium exerce une action diurétique modérée accompagnée d'une augmentation de l'élimination de sodium et de potassium lorsque les doses sont très fortes. Cette action diurétique est suivie de lésions au niveau du rein entraînant l'anurie et la mort des animaux.

6 - Action du chlorure de Lithium sur l'excitabilité du nerf et du muscle.

A - Action au niveau du muscle lisse :

1 - Intestin isolé :

il existe une diminution du tonus par les sels de Lithium qui s'oppose à la contracture donnée par les sels alcalins lourds. Il existe un antagonisme de l'action contracturante du chlorure de Baryum, de la pilocarpine et de l'ésérine mais pas d'antagonisme de l'action contracturante de l'acétylcholine.

L'action du Lithium persiste après atropinisation.

Ces travaux confirment donc les données observées sur la fibre lisse vasculaire.

2 - Sur l'intestin in situ : on observe une diminution des contractures spontanées.

B - Action au niveau du muscle strié :

1 - Chez l'animal entier (lapin, rat) ou sur la préparation de diaphragme isolé, la concentration diminue et cette diminution est sensibilisée par une faible dose préalable de D tubocurarine, l'antagonisme Lithium / potassium est là encore constaté.

2 - Par contre sur le rectus de grenouille survient une contraction faible mais constante du muscle qui persiste pour de faibles doses de D tubocurarine et s'abolit pour des doses plus fortes. On peut noter d'autre part, que sur la contracture de l'acétylcholine, le Lithium administré entraîne une augmentation de la contracture équivalente à celle que donnerait le Lithium administré seul, de même on observe une augmentation légère après éserine.

C - Action sur l'excitabilité des centres nerveux :

Aux doses très fortes (proches de la DL 50) une légère action anti-convulsivante se manifeste mais sans jamais entraîner une protection totale.

- Le Lithium et les autres électrolytes :

- Remplacement du sodium par le Lithium dans le milieu biologique :

I - Coeur isolé de grenouille :

Le remplacement du sodium par le Lithium compense dans certaines limites la privation de sodium. Il est possible de remplacer environ 30 pour 100 des ions sodium par un nombre équivalent d'ions Li^+ .

Au dessus de ce pourcentage l'amplitude diminue.

A 50 % l'amplitude diminue très rapidement et plus vite qu'en l'absence de Lithium.

II - Rat surranélectomisé :

Le remplacement complet ou par moitié du chlorure de sodium par le chlorure de Lithium entraîne la mort en quelques jours de tous les animaux traités, la mort est plus rapide chez ces animaux que chez des rats recevant de l'eau salée. Le remplacement de 30 pour 100 des ions sodium par une quantité équivalente d'ions Lithium permet la survie des animaux pendant toute la durée de l'expérimentation.

Ces résultats sont à rapprocher de ceux obtenus par les électrophysiologistes au niveau des nerfs isolée : B. KATZ (417), A.F. HUXLEY et R. STAMPFLI (400), et ceux de K. ZERAHN (778) sur la peau isolée de grenouille.

Par ailleurs ces travaux soulignent la toxicité particulière du Lithium chez les animaux privés de sodium, ce qui recoupe l'expérience clinique malheureuse de l'usage des sels de Lithium comme substitut des sels de cuisine dans les régimes désodés.

- Effets sur la morphogénèse :

Des anomalies dans la maturation des bactéries, des malformations ont été décrites sur l'oursin, l'escargot, la seiche, avec semble-t-il une compétition entre d'un côté le Lithium et de l'autre côté Potassium et Calcium. Par contre, chez les mammifères aucun effet embryotoxique direct n'avait été mentionné jusqu'en 1970, mais seulement une diminution du pourcentage des délivrances chez les souris gestantes. Récemment SZABO (713) avec une dose de carbonate de Lithium qui conduit des taux sériques comparables à ceux observés chez l'homme, trouve chez la souris une action tératogène. Les malformations observées se traduisirent uniquement par une non fermeture de la fente palatine.

PSYCHOPHARMACOLOGIE

L'expérimentation psychopharmacologique comportementale des sels de Lithium n'a pas donné lieu à de nombreuses publications. Depuis l'effet sédatif reconnu initialement par CADE après administration chronique, les quelques mentions retrouvées dans la littérature parlent d'effets psychopharmacologiques inapparents. En 1969, PERKINSON (584) trouve que le Lithium (20 mg/kg/IP) antagonise chez le Rat l'action hypothermisante de la réserpine et protège l'animal de la dépression à la tétrabénazine. Toutefois, à plus forte dose, le Lithium potentialise au contraire l'action de la tétrabénazine. Par ailleurs, le Lithium n'antagonise pas les actions convulsivantes de l'ésérine et de la nicotine contrairement aux tricycliques.

Le Lithium injecté seul IP n'a aucune action sur la crise audiogène de la souris. Mais si on le donne associé avec de la réserpine, il existe une baisse de la léthalité en crise. Si à l'association Lithium-Réserpine, on ajoute de l'alpha-méthyl-para-tyrosine, on obtient également une diminution de mortalité (TALARMAIN Yvette)(717).

Notre expérimentation a porté sur les effets de l'administration aiguë et chronique de Lithium (sous forme de chlorure de Lithium). Dans nos expériences, nous avons utilisé deux groupes de témoins, l'un recevant une dose équimoléculaire de sodium sous forme de chlorure de sodium, l'autre recevant de l'eau distillée.

Les doses équivalentes de chlorure de Lithium et de chlorure de sodium utilisées dans notre expérimentation sont résumées dans le tableau suivant :

Cl Li : mg/kg	125	250	500	750
ClNa : mg/kg	171	344	689	1033
mEq en Li ou Na	2,94	5,89	11,78	17,67

Tableau I

- Animaux utilisés :

Les animaux provenant d'un élevage homogène ont été conservés dans l'animalerie avec une alimentation standard pendant un minimum de 48 heures avant d'être utilisés pour les expériences. Dans l'animalerie, la température est de $22^{\circ}\text{C} \pm 1^{\circ}\text{C}$ et l'éclairage est constant 12 heures sur 24.

a) - Les souris mâles (Charles Rivers, Souche CD1), pesaient de 17 à 23 grammes et étaient âgées d'environ 7 semaines.

b) - Les rats mâles (Charles Rivers, Souche CD) pesaient de 200 à 220 grammes et étaient âgés d'environ 8 semaines.

- Toxicité aiguë du Lithium :

Les doses tuant 50 % des animaux en expérience (DL 50) ont été calculées selon J.T. LITCHFIELD et F.W. WILCOXON

a) - Souris voie intra péritonéale :

Les résultats sont indiqués dans le tableau II. La DL 50 est de 1350 mg de Cl Li par kilo de poids corporel (intervalles de confiance 95 % 1170-1550 mg/kg, soit en Li : 221 mg par kilo de poids corporel).

L'observation a été prolongée pendant une semaine; il n'a pas été mis en évidence de mortalité après 48 heures.

Dose ClLi	Nb. de souris	Morts en 1 h	Morts en %	% d'animaux survi- vant cataleptiques	Morts en 24 h	Morts en %	Morts en 48 h	Morts en %
1 g/kg	10	0	0	5/10	0	0	0	0
1,25 g/kg g/kg	10	0	0	3/10	3	30	3	30
1,50 g/kg g/kg	20	2	10	13/10	10	50	17	85
1,75 g/kg	10	7	70	2/3	8	80	8	80
2 g/kg	10	6	60	3/4	8	80	8	80
2,5 g/kg	10	8	80	1/2	9	90	10	100
5 g/kg	10	9	90	1/1	10	100	10	100

Tableau II

L'observation du comportement des souris au cours de cette étude de toxicité a permis de mettre en évidence une minute après l'injection, une démarche guindée avec raideur des 4 pattes. Pour les doses fortes (> 2 g/kg) apparaît ensuite une polypnée suivie d'une phase de bradypnée avec respiration ample, gueule ouverte qui précède l'apparition de mouvements convulsifs de type clonique sans passage à la phase tonique mais qui sont toujours suivis d'exitus lorsqu'ils surviennent. L'arrêt respiratoire précède l'arrêt cardiaque. Les souris qui n'ont pas présenté de bradypnée suivie de mouvements cloniques ont une motilité nettement diminuée avec apparition de phénomènes rappelant la catalepsie. Cette catalepsie a été mise en évidence à l'aide des deux tests suivants :

- perte du réflexe de redressement : la souris est considérée comme cataleptique si placée avec précaution en dec. dorsal, elle ne se retourne pas spontanément mais réagit aux stimuli tactiles et auditifs.

- test du bouchon. La souris est considérée comme cataleptique si lorsque l'on place ses deux pattes postérieures sur un bouchon de 35 mm de hauteur et 40 mm de diamètre, elle conserve cette position pendant au moins 15 secondes (JULOU et COURVOISIER 414).

Les deux tests ont toujours été en concordance. Mais la mise en oeuvre d'autres tests de la catalepsie comme le test des barres parallèles n'a pu être réalisée en raison de l'hypotonie importante des animaux.

Il existe de plus une diarrhée très marquée.

La mort des animaux lors de cette phase peut survenir tardivement, jusqu'à 48 heures après l'administration, avec dépression respiratoire et cyanose importante. Cette symptomatologie pulmonaire est à rapprocher des cas mortels observés en clinique humaine.

b) - Souris voie orale :

La DL 50 Souris par voie orale (le ClLi étant introduit directement par sonde de gavage) fut de 2350 mg/kg de Cl Li soit 385 mg de Lithium avec des intervalles de confiance compris entre 1960 et 2460 mg.

Les données comportementales ont mis en évidence des signes cliniques comparables à ceux observés après administration par voie IP. Cependant la mortalité apparaît légèrement plus tardivement.

c) - Rat voie intra-péritonéale :

La DL 50 Rat par voie intra péritonéale fut de 1150 mg/kg de Cl Li soit 184 mg de Lithium avec des intervalles de confiance compris entre 880 mg et 1490 mg. Les données comportementales ont mis en évidence des signes cliniques comparables à ceux observés chez la souris.

oOo

ETUDE DE L'ACTIVITE MOTRICE CHEZ LA SOURIS

Chaque animal est placé dans une cage en plexiglass (26 x 21 x 10) traversée à 1 cm au dessus du plancher par deux faisceaux lumineux perpendiculaires recueillis par deux cellules photoélectriques reliées à des compteurs (DEWS 215, BOISSIER et SIMON 127). Le ClLi a été administré par voie intrapéritonéale. L'activité motrice est mesurée pendant trente minutes. Les souris étaient placées dans la cage actographique à des intervalles de temps variables après l'injection.

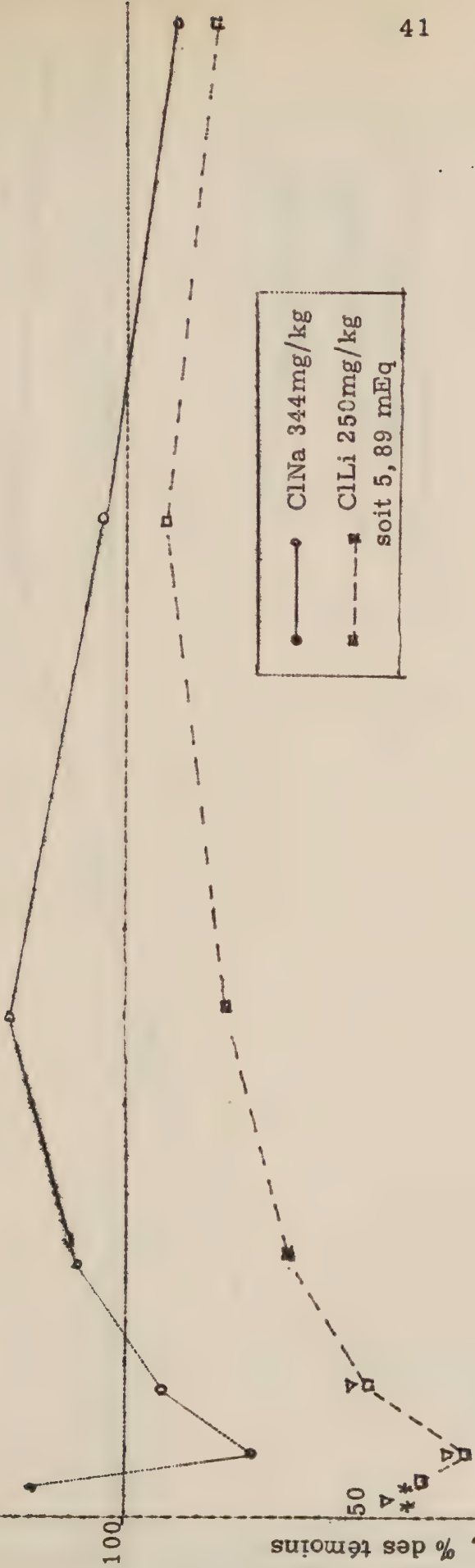
Les résultats obtenus après l'administration de 3 doses de Lithium sont représentés sur les figures 1, 2 et 3.

La diminution d'activité motrice après injection de Lithium est donc maximale après 30 min.

La courbe dose-action obtenue à ce temps est représentée sur la figure 4.

On observe une diminution significative d'activité motrice à partir de 250 mg de ClLi par kilo. Cette diminution est d'autant plus intense et plus prolongée que la dose de Li administrée est plus forte.

Avec des doses équimoléculaires de ClNa, nous n'avons jamais observé de modification significative de l'activité motrice.



● ClNa 344mg/kg
 ■ ClLi 250mg/kg
 soit 5,89 mEq

16

4

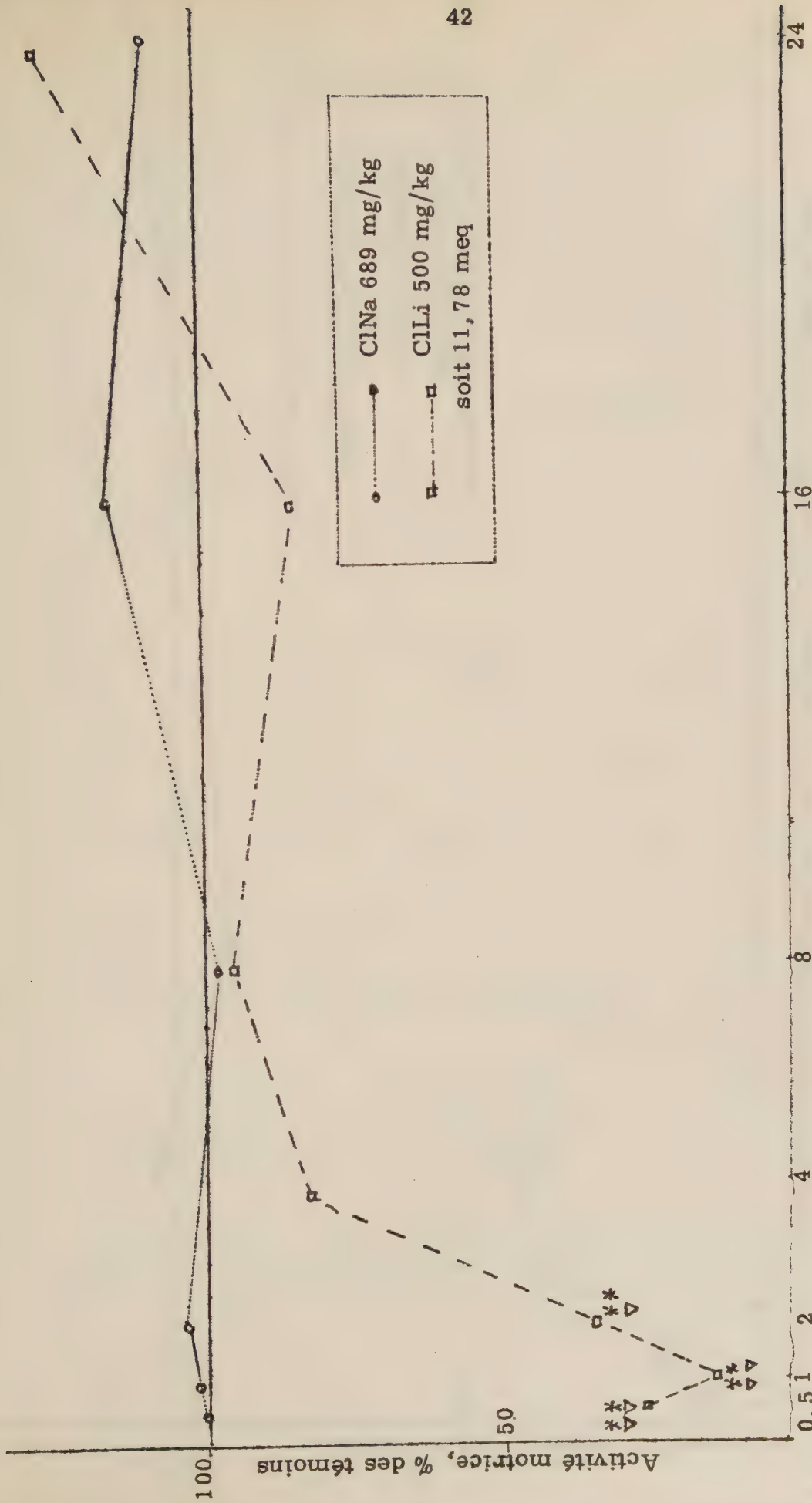
2

0,51

Intervalle de temps en heures entre l'injection de ClLi et ClNa et le début du test.

Figure 1 - Activité motrice chez la souris, ClLi et ClNa ont été administrés avant le test en utilisant chaque fois un lot de 10 animaux recevant de l'eau distillée dans les mêmes conditions expérimentales.

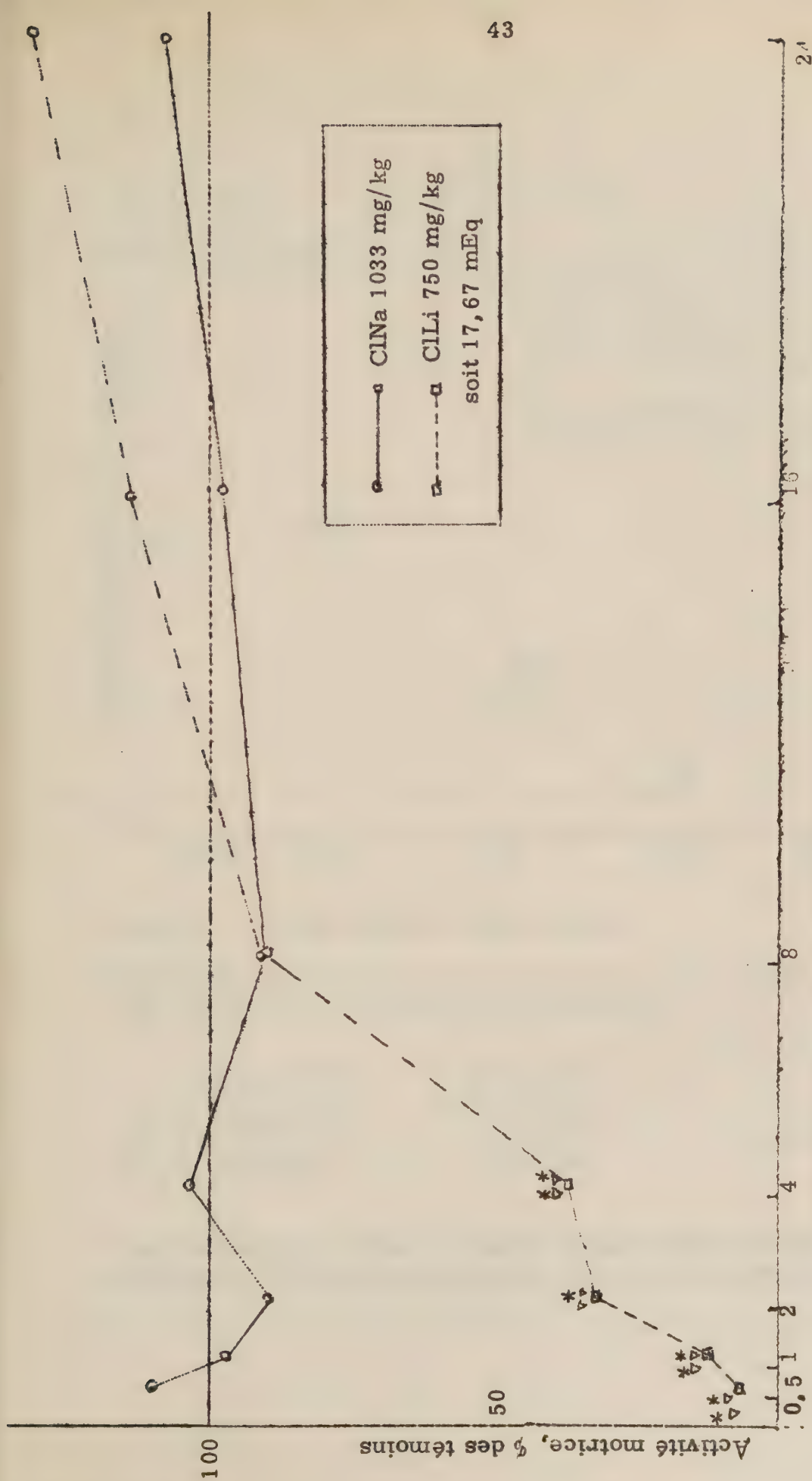
▲▲ ClNa/ClLi	P < 0,01
△ H ₂ O/ClLi	P < 0,05
△△ H ₂ O/ClLi	P < 0,01



Intervalle de temps en heures entre l'injection de ClLi et ClNa
et le début du test.

Figure 2 - Activité motrice chez la souris : ClLi et ClNa ont été administrés avant le test en utilisant chaque fois un lot de 10 animaux recevant de l'eau distillée dans les mêmes conditions expérimentales.

** - ClNa/ClLi $P < 0,01$ ▽ H₂O/ClLi $P < 0,05$ ▽ H₂O/ClLi $P < 0,01$



Intervalle de temps en heures entre l'injection de CLiLi ou CINa et le début du test

Figure 3, Activité motrice chez la souris CLiLi et CINa ont été administrés avant le test en utilisant chaque fois un lot de 10 animaux recevant de l'eau distillée dans les mêmes conditions expérimentales.

* CLiNa/CLiLi $P < 0,05$ ** CLiNa/CLiLi $P < 0,01$

▽▽ H₂O/CLiLi $P < 0,01$

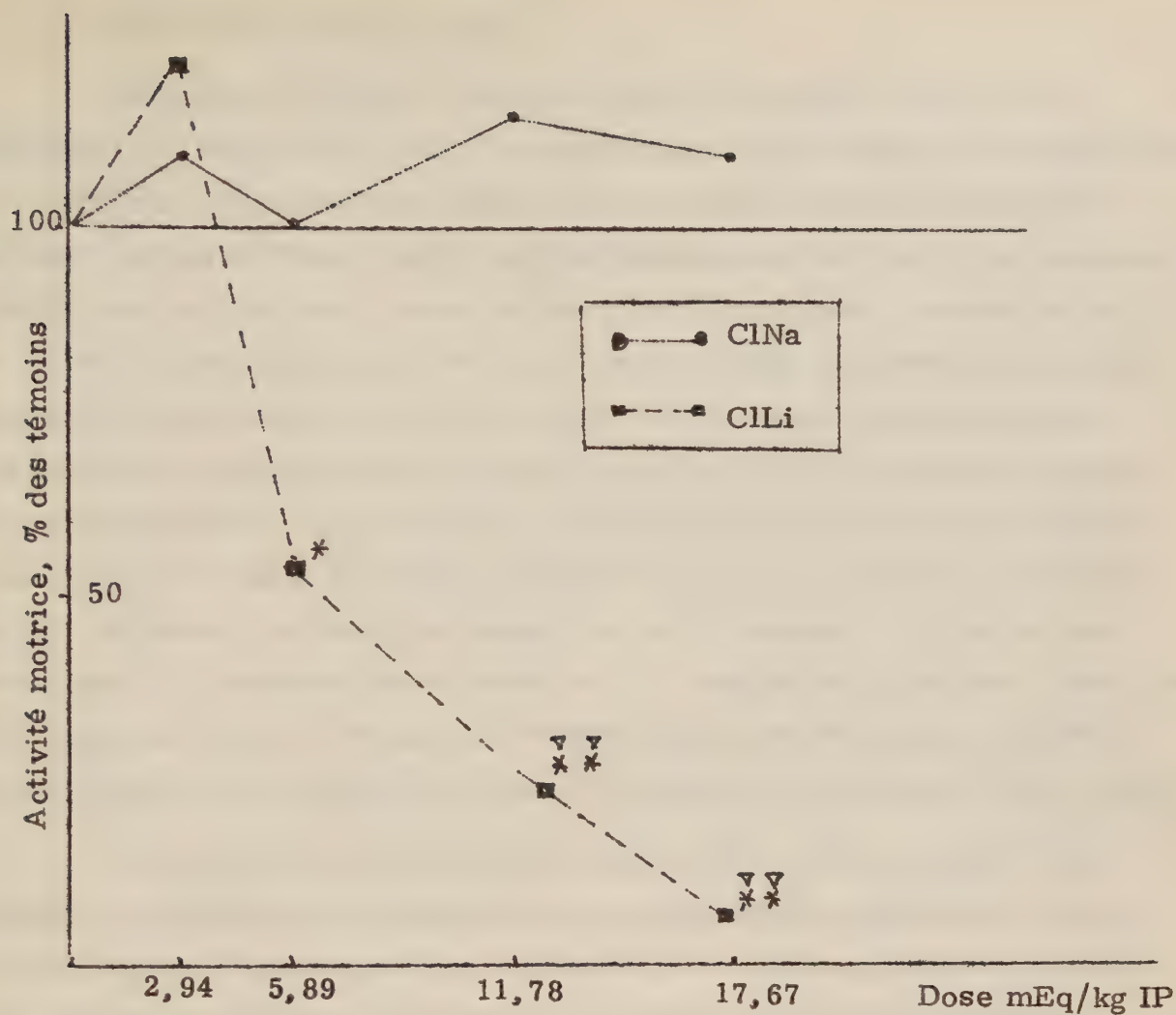


Figure 4 - Activité motrice chez la souris.

ClLi et ClNa ont été administrés 30 minutes avant le test. Chaque point représente la moyenne de 20 animaux :

* ClNa/ClLi	$P < 0,05$
* * ClNa/ClLi	$P < 0,01$
▽ ▽ $H_2O/ClLi$	$P < 0,01$

Pour 125 mg/kg de ClLi, il n'existe aucune différence significative de l'activité motrice des souris par rapport à celle des témoins.

b) - Test de la planche à trous

Nous avons utilisé la planche à trous automatisée décrite par BOISSIER et SIMON (125-126). Cet appareil permet la mesure du déplacement des animaux sur la planche à l'aide de 2 ensembles sources lumineuses - cellules photoélectriques placés perpendiculairement et reliés à un compteur et d'autre part du nombre de trous explorés par les animaux (nombre de fois où la souris plonge nettement la tête dans un des trous), un système de cellules photoélectriques placées dans l'épaisseur de la planche permettant cette quantification. Les cellules des trous sont munies d'un système de temporisation individuelle de une seconde, si une souris plonge rapidement et plusieurs fois de suite la tête dans le même trou, un seul coup est enregistré sur le compteur. Le temps de passage fut de 10 minutes. On observe une diminution de l'exploration des trous et de la motilité significative à partir de 500 mg/kg de ClLi (11,78 mEq). La légère diminution de motilité observée avec le chlorure de sodium n'est pas, par contre, significative. (Fig. 5 et 6).

c) - Les diminutions de l'activité motrice observées en cage actographique et sur le test de la planche à trous automatisée apparaissent à des doses élevées. Nous avons donc recherché si le Lithium entraînait une incapacitation motrice par les tests de la traction et de la tige tournante.

- Test de la tige tournante :

Cette méthode proposée par DUHAM et MIYA (228) souvent utilisée pour l'étude des substances neuroleptiques et tranquillisantes (BOISSIER) est fondée sur le fait que les souris, traitées par ces substances et déposées sur un axe horizontal tournant à vitesse lente, se laissent entraîner par la tige et tombent.

Nous avons utilisé une tige de 2 cm de diamètre en bois gratté tournant à la vitesse de 12 tours par minute. des disques opaques solidaires de la tige divisent celle-ci en 5 sections égales sur lesquelles sont déposées les souris.

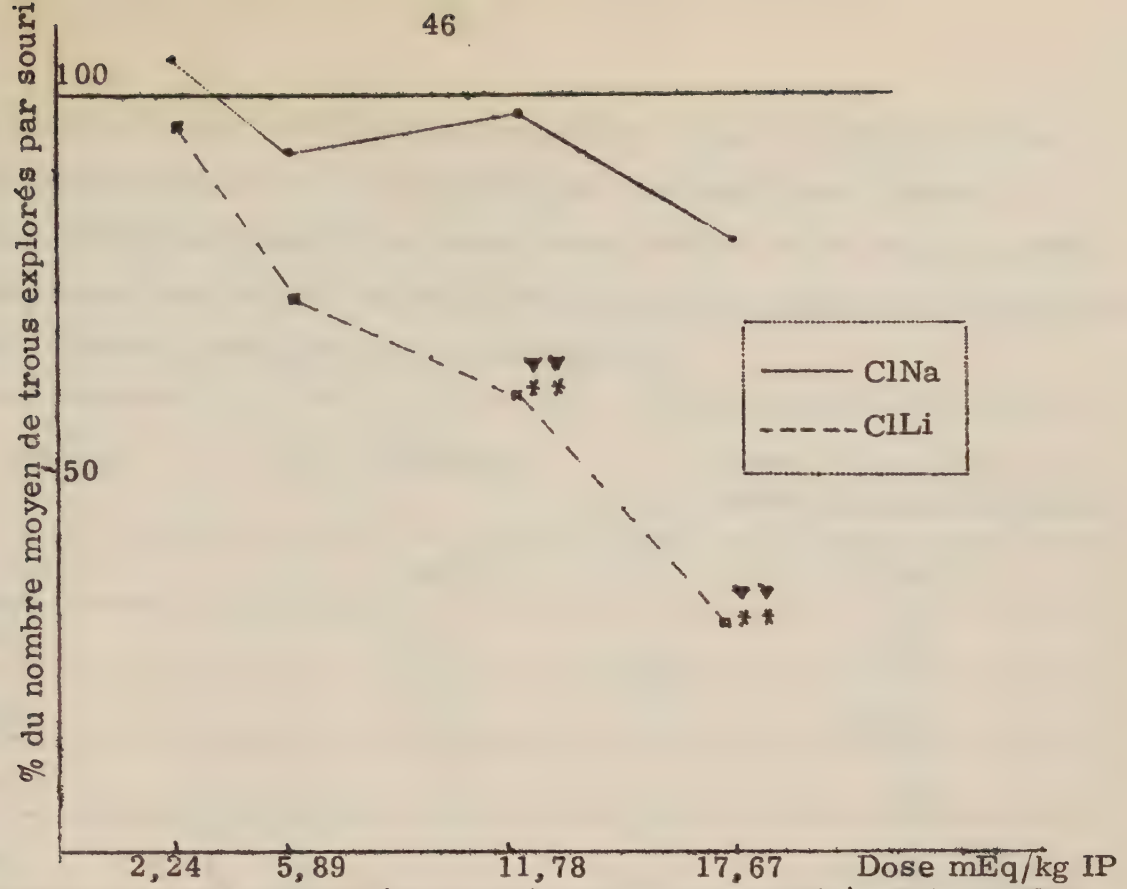


Figure 5 - Exploration chez la souris (Planche à trous automatisée). ClLi et ClNa ont été administrés 30 minutes avant le test. Chaque point représente la moyenne de 2 animaux. * ClNa/ClLi $P < 0,05$ ** ClNa/ClLi $P < 0,01$ $H_2O/ClLi$ $P < 0,01$

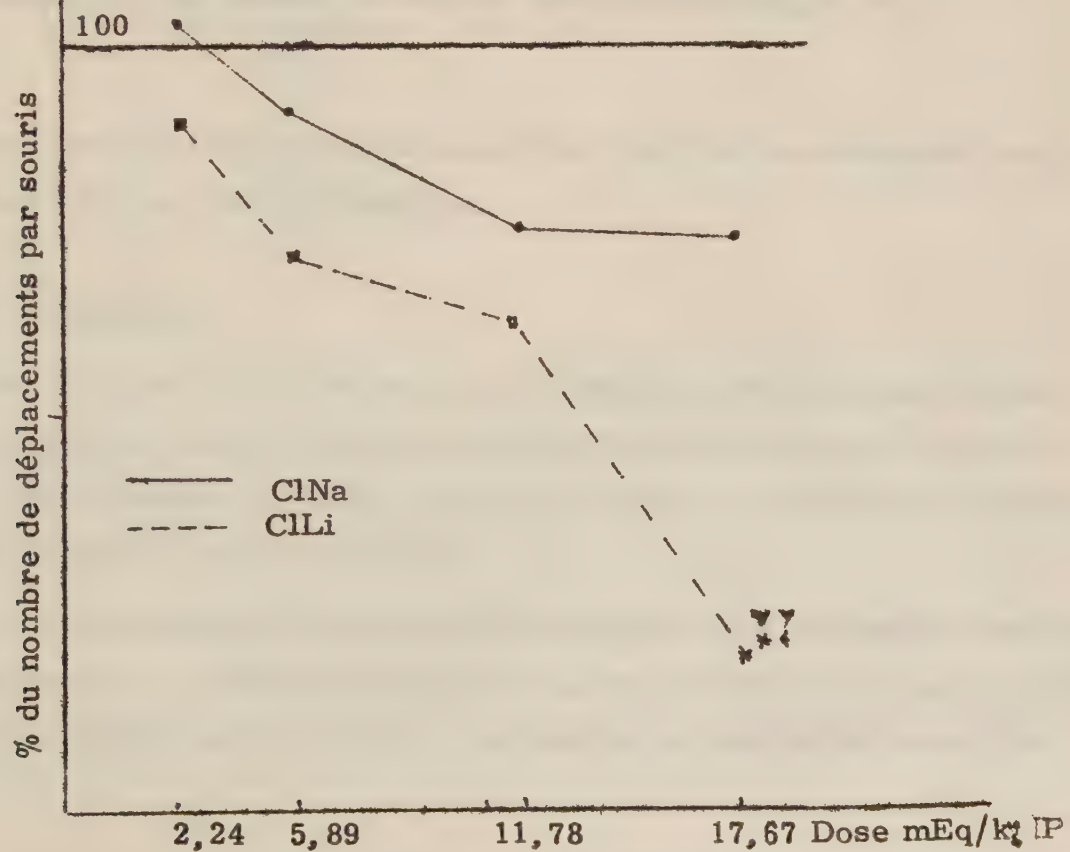


Figure 6 - Activité motrice chez la souris (Planche à trous automatisée)

Les animaux sont tout d'abord entraînés sur la tige tournante et ceux qui ne tiennent pas 30" lors de deux passages successifs sont éliminés. Après cette sélection préalable les souris sont traitées et 30 minutes après, elles sont placées sur la tige tournante pour une durée maximum de 5 minutes. Les résultats sont représentés sur le tableau III :

CiLi mg/kg IP	Nb. d'animaux	Temps moyen de la première chute en secondes
0	36	246
125	12	216
250	12	204
500	12	184
750	12	132 ∇

Tableau III : Influence du CiLi sur le test de la tige tournante.
Le CiLi a été injecté par voie IP 30 minutes avant le test :

$$\nabla \text{ H}_2\text{O/CiLi} \quad P < 0,05$$

On observe une légère inhibition motrice significative seulement pour la dose la plus forte de CiLi (750 mg/kg).

- Test de la traction :

Ce test est fondé sur la présence ou l'absence du rétablissement d'une souris suspendue à un fil métallique par ses pattes antérieures. Ce test décrit par COURVOISIER et JULOU (161) a été utilisé par BOISSIER et SIMON (124) pour l'étude des psycholeptiques.

Les souris saisies par la peau du dos et la queue sont présentées par leurs pattes antérieures à un fil métallique de 3 mm de diamètre : l'animal est lâché aussitôt que les pattes ont saisi le fil. Une souris normale effectue son réta -

blissement en moins de 5 secondes (accrochage d'une pate postérieure). Nous avons appelé incapacitation motrice complète : l'animal qui refuse le fil ou se laisse tomber immédiatement.

Incapacitation incomplète : l'animal qui effectue son rétablissement en plus de 5 secondes ou qui, a fortiori, tombe secondairement après avoir essayé d'effectuer un rétablissement.

Nous avons utilisé 12 animaux pour chaque dose étudiée. Les résultats sont représentés sur le figure 7. Il existe une incapacitation motrice visible aux doses fortes (500 à 750 mg/kg).

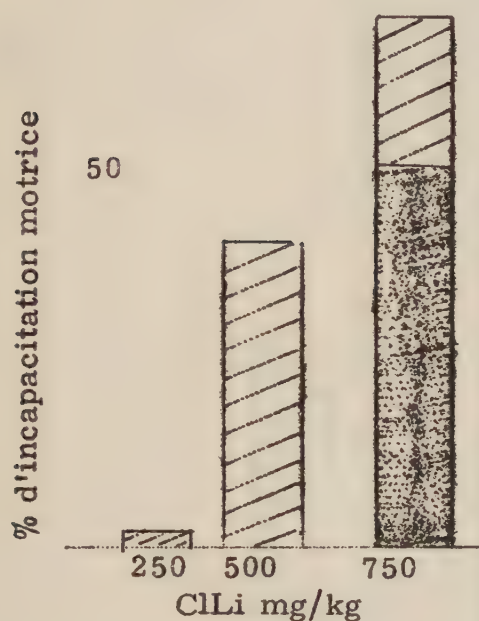


Figure 7 : test de la traction :
Le ClLi a été injecté par voie
IP 30 minutes avant le test.

- Interaction avec la Dexamphétamine (DA)

Nous avons recherché l'influence éventuelle d'un prétraitement par le ClLi sur 3 effets de l'amphétamine faciles à mettre en évidence en Psychopharmacologie.

a) - Hyperactivité motrice : nous avons utilisé la cage actographique pour quantifier la motilité. Les animaux recevaient 15 minutes avant le début du

test le sulfate de dexamphétamine (4 mg/kg,IP). Le ClLi était administré par voie IP 30 minutes avant la dexamphétamine.

Les résultats sont indiqués sur la figure 8 :

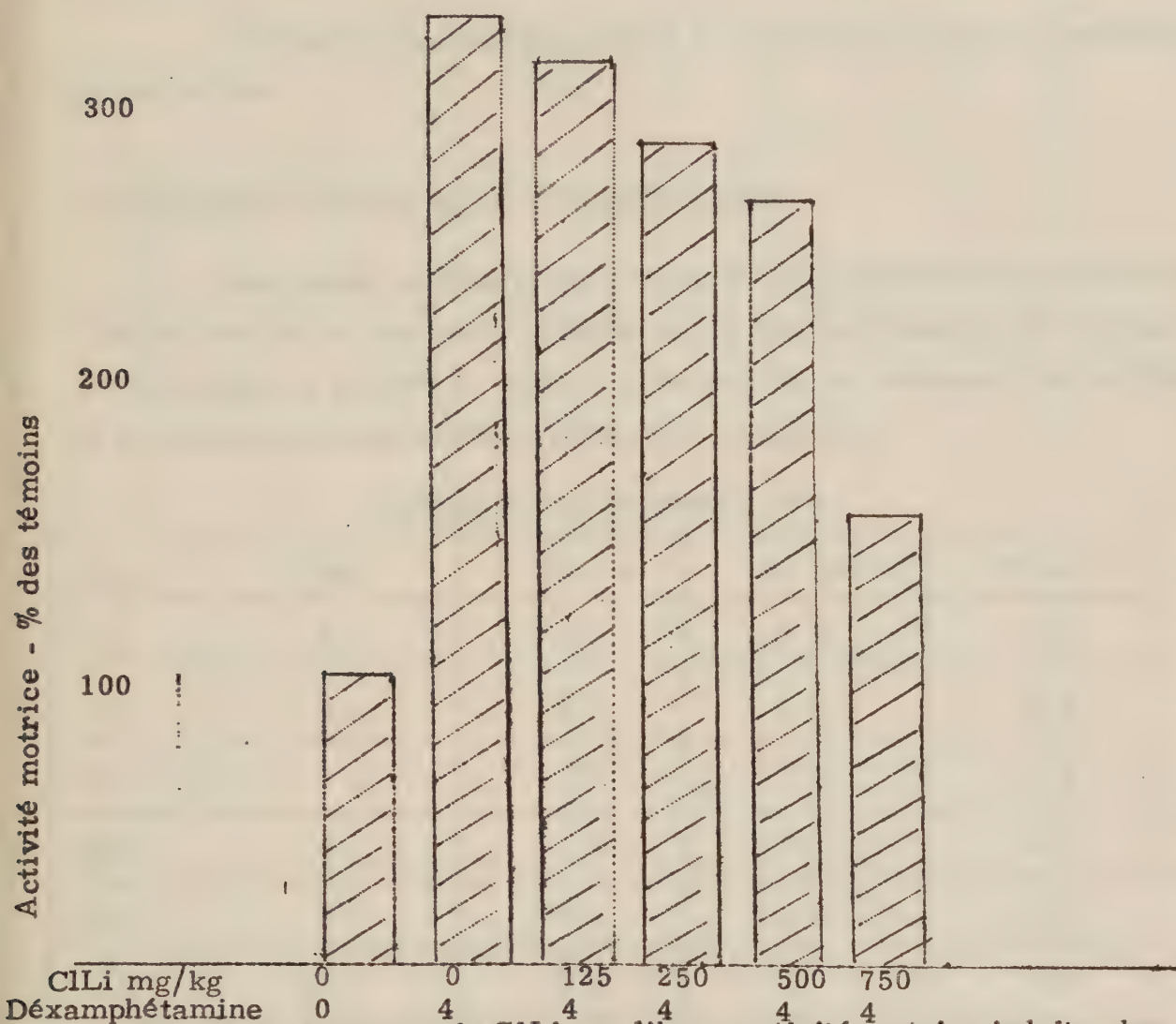


Figure 8 : influence du ClLi sur l'hyperactivité motrice induite chez la souris par la Dexamphétamine.

Le ClLi a été injecté 30 minutes avant le test. La DA 15 minutes avant. Le ClLi ne s'oppose pas de façon spécifique à l'hyperactivité motrice induite par l'amphétamine. L'antagonisme n'est en effet observé qu'avec une dose de ClLi qui diminue déjà par elle-même l'activité motrice.

b) - Toxicité de la dexamphétamine chez les souris groupées :

Nous avons recherché si le chlorure de Lithium protégeait contre la toxicité particulière de la dexamphétamine sur les souris groupées par 10 (Phénomène de "toxicité de groupe"). Les résultats sont résumés dans le tableau IV.

Le chlorure de Lithium comme le chlorure de sodium n'entraîne pas de protection.

- Stéréotypies induites par la dexamphétamine :

c) - Nous avons recherché chez le rat l'action protectrice du chlorure de Lithium sur les stéréotypies induites par la dexamphétamine (10 Mg/kg). Comme le montre le tableau V, nous n'avons pas mis en évidence d'action antagoniste du chlorure de sodium ni du chlorure de Lithium.

Indices de stéréotypies après :

CiLi	CiNa	30 mn	60 mn	90 mn
0	0	2,8	2,8	1
125	0	2,7	2,3	0,8
150	0	2,5	2,5	1,5
500	0	1,8	1,7	0,7
750	0	2,6	1,6	1,1
---	171	2,6	2	1,3
---	344	2,6	1	1
---	689	2,8	2	1
---	1033	2	0,8	0,6

Tableau V - Influence du CiLi et du CiNa sur les stéréotypies induites chez le rat par le sulfate de dexamphétamine (10 mg/kg IP). Le CiNa ou le CiLi est administré par voie IP 30 min. avant la dexamphétamine.

Nombre d'animaux	Prétraitement		% de mortalité			
	ClLi mg/kg	ClNa mg/kg	30 min	1 h	2 h	24 h
60	0	0	0	15	58	66
20	250	0	0	50	70	75
20	500	0	5	70	70	80
20	750	0	10	35	60	65
20	0	344	0	30	80	85
20	0	689	0	50	70	75
20	0	1033	0	70	70	80

Tableau IV - Influence du ClLi et du ClNa sur le phénomène de "toxicité de groupe" de la dexamphétamine 12 mg/kg.

III - Interactions diverses :

a) - Recherche chez la souris d'une interaction avec des doses infracataleptiques de prochlorpémazine.

Nous avons étudié les effets de 2 doses de Prochlorpémazine (TEMENTIL*) 7,5 mg/kg, et 10 mg/kg injectés intra péritonéalement une heure auparavant. A ces doses la prochlorpémazine n'a pas entraîné de phénomènes cataleptiques sur les tests retenus. La catalepsie a été étudiée par la perte du réflexe de retournement et par la méthode du bouchon comme nous l'avons exposé précédemment. Nous avons de même vérifié que les sels de Lithium n'entraînaient pas par eux mêmes aux doses utilisées une catalepsie. Les résultats sont résumés dans le tableau VI.

Il apparaît ainsi une potentialisation de l'action cataleptigène de la Prochlorpémazine sous l'influence du ClLi. L'effet est d'autant plus marqué que la dose est plus importante.

	ClLi mg/kg	Nb d'animaux	% d'animaux Après 2 h.	Cataleptigènes après - 3 h
Prochlorpémazine 7,5 mg/kg	0	25	0	0
	125	18	0	0
	250	18	5	0
	500	18	10	5
	750	18	33	27
Prochlorpémazine 10 mg/kg	H ₂ O	25	0	0
	125	18	0	0
	250	18	16	10
	500	18	33	16
	750	18	50	38

Tableau VI - Potentialisation par le ClLi chez la souris de doses

infracataleptiques de Prochlorpémazine. La prochlorpémazine a été administrée par voie IP 1 heure avant le ClLi. Le ClLi est administré 1 heure après le neuroleptique. La catalepsie est appréciée 2 et 3 heures après le neuroleptique.

b) - Recherche d'une interaction avec le pentobarbital :

Nous avons d'abord recherché des doses de pentobarbital provoquant un sommeil chez 20 à 40 % des souris. On considère que le sommeil est présent lorsque l'animal placé en décubitus dorsal ne se retourne pas et ne réagit pas aux stimuli. Le chlorure de Lithium a été injecté 30 min. avant le pentobarbital. Nous avons vérifié qu'aux doses utilisées le ClLi n'entraînait pas de sommeil. Nous avons pris en considération le pourcentage des animaux présentant une phase de sommeil. Les résultats sont résumés sur la figure 9.

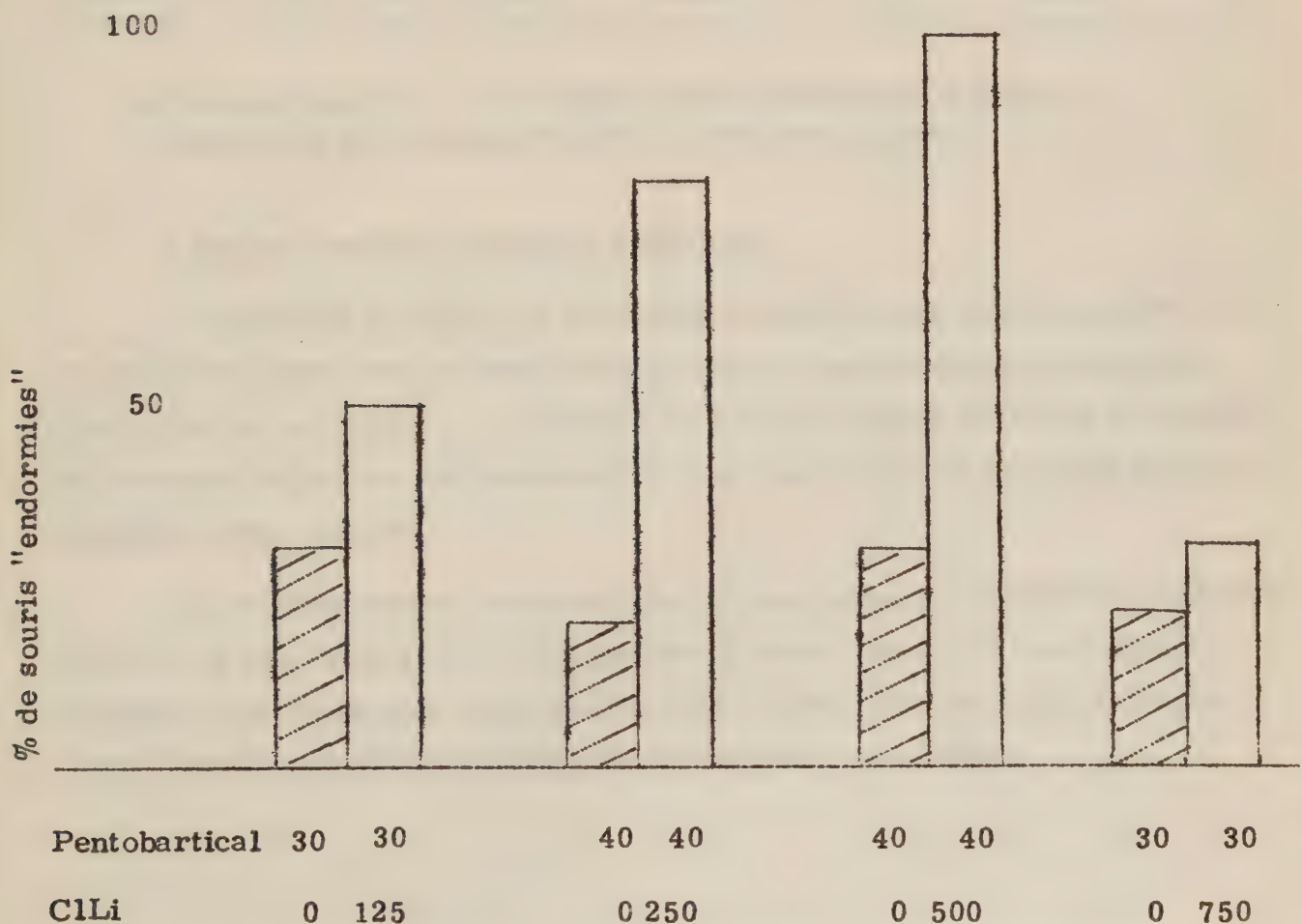


Figure 9 : Potentialisation chez la souris de l'activité hypnotique du MEBUBARBITAL par le ClLi.

L'expérience ayant été réalisée à 2 jours différents, nous avons obtenu des variations dans l'action propre du pentobarbital, ce qui nous a donné à choisir pour chaque jour une dose différente de pentobarbital (afin de provoquer le sommeil chez 20 à 30 % des animaux). Nous avons ainsi mis en évidence une augmentation modérée de l'action hypnotique du pentobarbital sous l'influence du ClLi.

Le temps d'apparition et la durée du sommeil ont été étudiés à la dose de ClLi 500 mg.

CLi mg/kg	MEBU. mg/kg	N. temps d'endormis.		Durée du sommeil
0	40	6	9'30	16'
500	20	20	8'36	32'4

Le tableau montre : 1 - un temps d'endormissement inchangé,
2 - une durée de sommeil double de celle des témoins.

c) - Interaction vis-à-vis de la réserpine :

a) - Activité motrice : la réserpine à doses fortes entraîne après 24 h. un syndrome akinétique se traduisant en cage actographique par une forte diminution de la motilité. Le chlorure de Lithium injecté 30' avant le passage des animaux aggrave cette hypomotilité pour des doses qui par elles mêmes abaissent cette motilité.

Cette expérience ne permet pas de conclure à une potentialisation des effets de la réserpine par le ClLi puisque à cette dose le ClLi entraîne par lui-même une diminution nette de l'activité motrice des animaux. Peut être s'agit-il seulement d'une addition des effets des 2 substances.

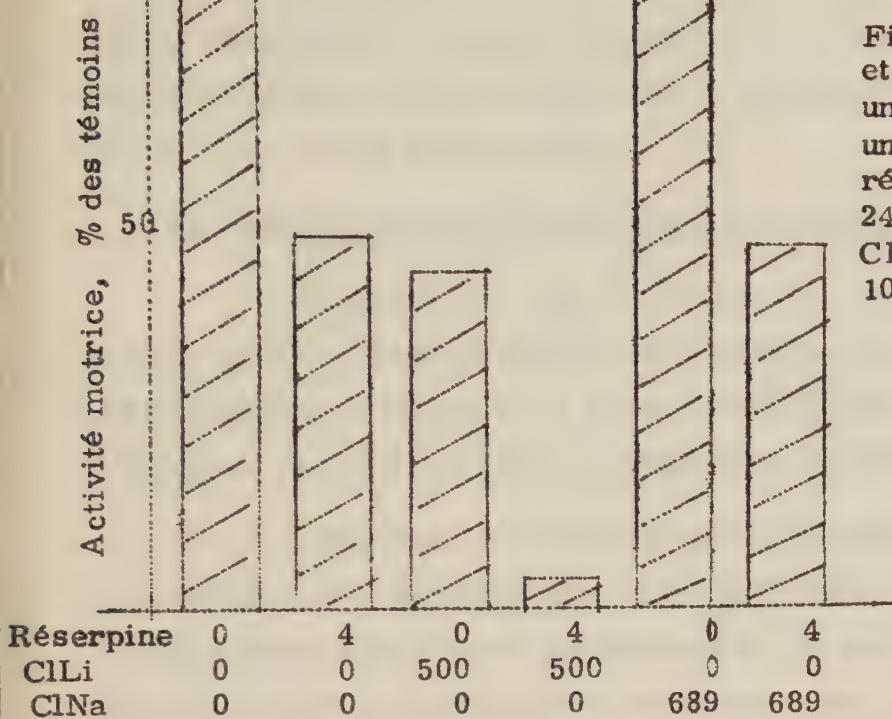


Figure 10 : influence du ClLi et du ClNa chez la souris sur une dose de réserpine entraînant un syndrome akinétique. La réserpine a été administrée 24 heures avant. Le ClLi et le ClNa 30' avant le test (lots de 10 animaux).

Le ClNa sans effet propre sur la motilité ne modifie pas l'effet akinésiant de la réserpine.

b) - Température rectale : 6 heures après l'injection de réserpine, les souris présentent une hypothermie franche. Le ClLi exerce par lui-même une légère action hypothermisante mais ne modifie pas de façon significative l'abaissement de température provoqué par la réserpine.

Résérpine	ClLi mg/kg	T° rectale après 6 h %
		37,7
5	0	30,8
0	250	35,5
0	500	35,3
5	250	31,6
5	500	32,2

Tableau : la réserpine est administrée au temps 0 et la ClLi après 5 h 30. La température rectale a été mesurée 6 heures après réserpine (lots de 10 animaux).

d) - Stérotypes induites par l'Apomorphine :

L'apomorphine à la dose de 1,5 mg/kg induit chez le rat des stéréotypes comparables à celles observées avec l'amphétamine : quatre doses de C1Li mg/kg : 125, 250, 500, 750, n'ont entraîné aucune protection contre l'apparition de ces phénomènes.

e) - Interaction avec l'agressivité provoquée par la clonidine chez la souris:

La clonidine (ST 155) à doses fortes (50 mg/kg) entraîne chez les souris un état d'interagressivité se traduisant par des morsures violentes, en particulier au niveau de la queue (MORPURGO). Nous avons recherché l'influence du C1Li sur cette agressivité particulière.

Les résultats sont résumés dans le tableau VII. Les animaux ont été groupés par 10 et le comptage a été fait pendant 1 minute (toutes les 30 minutes) par deux observateurs indépendants dont les résultats ont été très peu différents (variation maximale de une morsure par quantification).

C1Li mg/kg	Clinidine mg/kg	Nombre de morsures par groupe de 10 souris pendant une minute après :				
		30 mn	60 mn	90 mn	120 mn	150 mn
0	50	60	44	14	7	9
250	50	57	53	24	13	0
500	50	10	26	9	7	10
750	50	14	23	8	6	2

Tableau VII - Influence du C1Li sur l'agressivité particulière provoquée par la clonidine. La clonidine est administrée par voie IP au temps 0. Le C1Li est administré 30 min. avant la clonidine. A doses élevées le C1Li diminue nettement l'agressivité provoquée par la clonidine chez la souris.

b) - Interaction avec l'imipramine sur l'activité motrice des souris :

Nous avons étudié sur le test de la planche à trous l'effet de l'imipramine 8 mg/kg injecté par voie intra-péritonéale 15 minutes avant le passage des animaux puis nous avons recherché l'interaction de 4 doses de ClLi et de ClNa injecté par voie intra-péritonéale 30 minutes avant le test en utilisant pour chaque expérience un lot de 10 animaux. Les résultats sont représentés sur les figures 11 et 12.

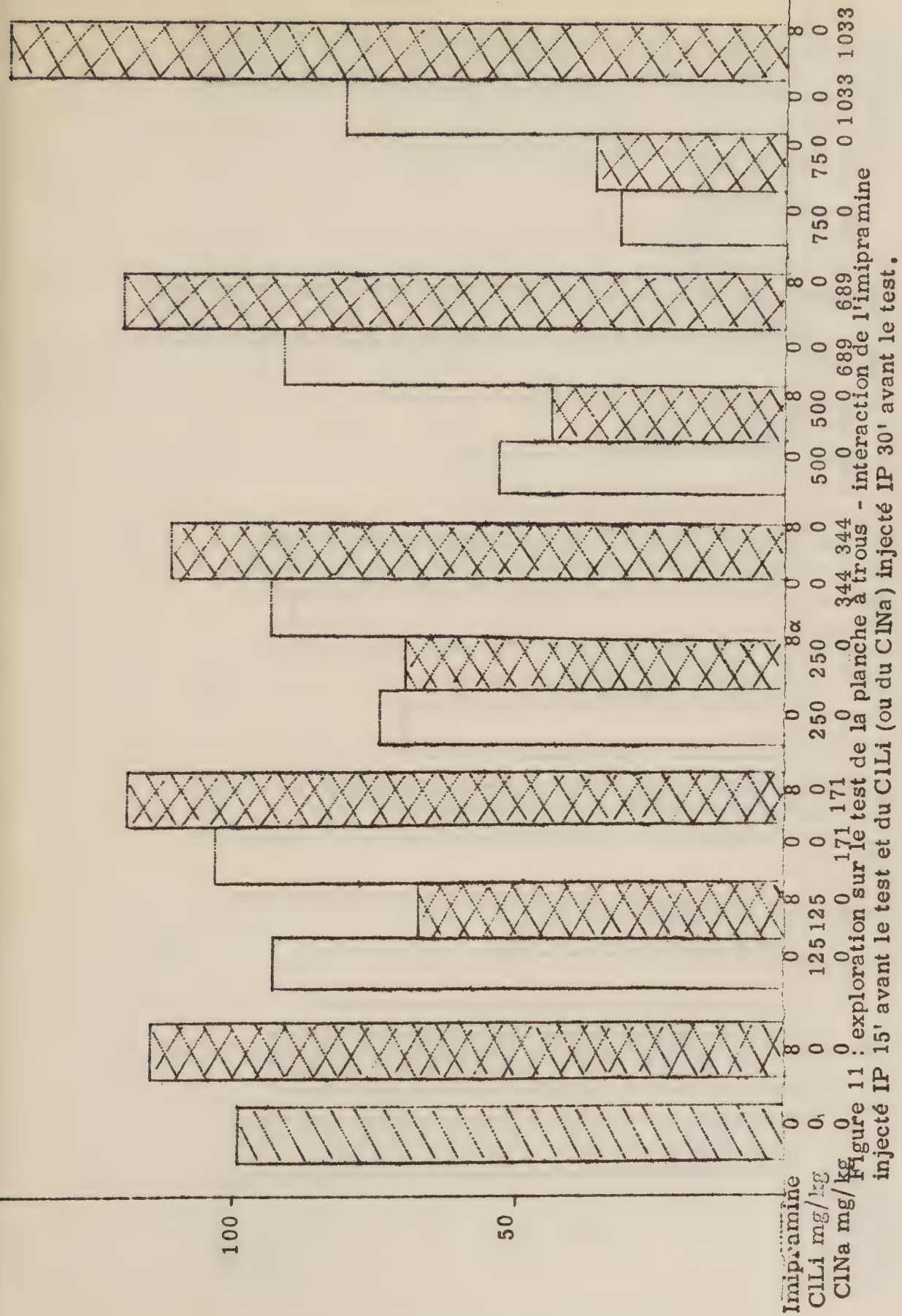
Bien que sans influence sur l'exploration et l'activité motrice des témoins, l'imipramine départage de manière nette l'action du ClLi et du ClNa. Les différences sont significatives ($P < 0,05$) dès 125 mg/kg de ClLi si l'on compare l'activité motrice et l'exploration sous l'interaction imipramine-ClLi et imipramine-ClNa. L'exploration sous l'interaction ClNa-imipramine est augmentée ($P < 0,05$) par rapport aux témoins sous ClNa pour la seule dose de 1033 mg. L'activité motrice sous l'interaction ClNa-imipramine est augmentée ($P < 0,05$) par rapport aux témoins sous ClNa aux doses de 1033 et 689 mg/kg.) Les différences observées sous l'interaction ClLi-imipramine par rapport aux témoins sous ClLi ne sont pas significatives.

Interaction avec la Pargyline sur l'activité motrice des souris :

L'injection de Pargyline 150 mg/kg 16 heures avant et de 4 doses de chlorure de Lithium (125 à 750 mg/kg IP) 30 minutes avant le passage des animaux n'entraîne aucune modification de la motilité et de l'exploration des souris.

IV - Effets de l'administration prolongée de ClLi dans l'eau de boisson :

Nous avons étudié chez la souris les effets de l'administration de ClLi dans l'eau de boisson pendant 1, 2 et 3 semaines. La concentration des solutions de ClLi a été calculée de telle façon que les animaux absorbent environ 75, 150 ou 300 mg de ClLi par kg de poids corporel et par jour (la consommation d'eau a été notée chaque jour).



Nombre de rayons traversés. % des témoins

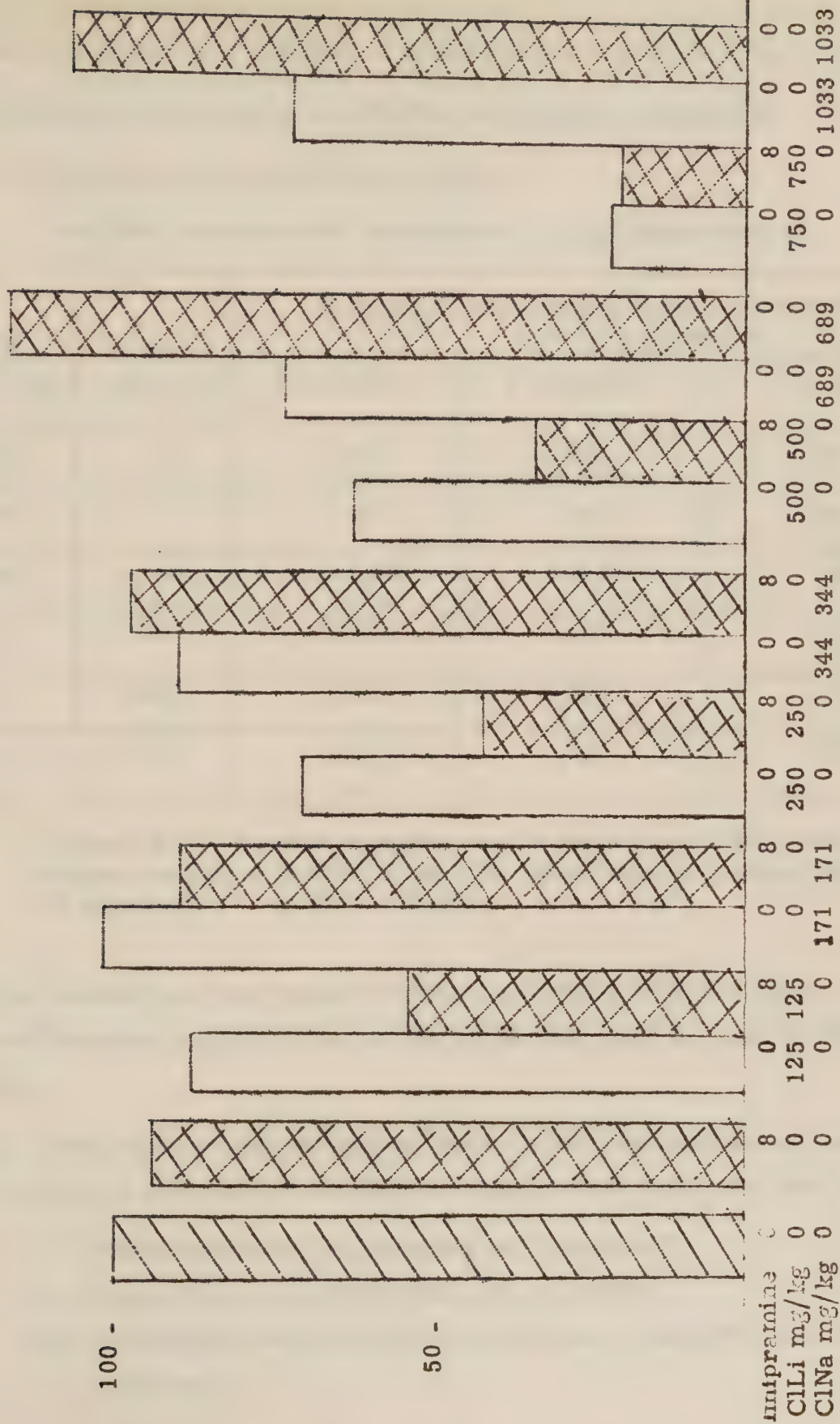


Figure 12 : Activité motrice sur le test de la planche à trous. Interaction de l'imipramine injectée IP 15' avant le test et du ClLi (ou du ClNa) injecté IP 30' avant le test.

Il a été impossible de dépasser cette dose car si la concentration de ClLi est plus importante, les animaux ne boivent pas et dépérissent rapidement.

4 groupes d'expériences ont été réalisés dans ces conditions.

a) - Influence sur la motilité des souris :

L'activité motrice a été enregistrée en cage actographique.

ClLi mg. / kg.	ClNa mg. / kg.	Motilité (% des témoins) après administration de ClLi pendant		
		1 semaine	2 semaines	3 semaines
75	0	110	130	92
150	0	97	91	98
300	0	70 ∇	71	68 ∇
0	102	90	95	89
0	204	106	97	93
0	408	90	91	97

Tableau VIII - Activité motrice chez la souris après l'administration chronique de ClLi et de ClNa dans l'eau de boisson (lot de 10 animaux) (∇ P < 0,05)

Il ne semble donc pas exister d'effets cumulatifs du ClLi puisque les seules différences significatives ont été observées après la dose de 300 mg de ClLi/kg.

b) - Nous avons choisi trois tests sur lesquels l'administration aiguë de ClLi n'avait pas entraîné de modification significative quelle que soit la dose :

- I - Interaction avec l'imipramine sur la motilité,
- II - interaction avec la réserpine sur la motilité,
- III - interaction avec la dexamphétamine sur la toxicité chez les souris groupées.

Dans les mêmes conditions expérimentales (C1Li 75, 150 ou 300 mg/kg/j pendant 2 semaines) nous n'avons observé aucune modification des effets propres de l'imipramine, de la réserpine et de la dexamphétamine.

oOo

DISCUSSION

A - Les effets pharmacologiques du C1Li observés au cours de cette étude peuvent être ainsi résumés :

- Diminution de l'activité motrice et de l'exploration des animaux sous l'influence de doses élevées (mais cependant éloignées des doses toxiques).

- Légère incapacitation motrice (objectivée par les tests de la traction et de la tige tournante).

- Légère potentialisation des effets hypnotiques d'un barbiturique.

- Légère potentialisation des effets cataleptiques d'un neuroleptique.

- Protection vis-à-vis de l'agressivité induite par les fortes doses de clonidine.

- Absence d'interaction nette avec les effets de la dexamphétamine (hyperactivité motrice et phénomène de toxicité de groupe chez la souris, stéréotypies chez le rat).

- Absence d'interaction avec les effets de l'apomorphine (stéréotypies chez le rat).

- Absence d'interaction avec les effets de la réserpine (akinésie et hypothermie chez la souris). Nos résultats ne confirment donc pas l'antagonisme de l'action hypothermisante de la réserpine observés chez le rat par Perkinson.

- Absence d'interaction nette avec les antidépresseurs (imipramine et pargyline).

B - Au cours de ces recherches, nous avons systématiquement comparé les effets du ClLi et celui du ClNa (concentrations équimoléculaires). Le ClNa même aux doses les plus élevées, n'a jamais entraîné d'effets centraux notables avec les tests que nous avons pratiqués. Il est donc possible de conclure que les effets observés avec le ClLi sont bien liés à la présence de l'ion Lithium et non à des problèmes de concentration ionique.

C - Les tests ont été pratiqués dans le but de rechercher si le Lithium, comme pour ses effets en thérapeutique dans le traitement des états maniaques et des états dépressifs (?) présentait un spectre pharmacologique rappelant celui des neuroleptiques ou celui des antidépresseurs.

1 - Comparaison des effets du Lithium avec ceux des neuroleptiques :

Comme les neuroleptiques, le ClLi entraîne une diminution de l'activité motrice et de l'exploration des animaux avec apparition d'une incapacitation motrice. Les phénomènes de type cataleptique provoqués par le ClLi sont discrets et difficiles à affirmer : ils ne s'observent en effet qu'à des doses toxiques. La potentialisation des hypnotiques et la potentialisation de l'effet cataleptique de la prochlorpémazine sont également des propriétés retrouvées avec les neuroleptiques.

Cependant le ClLi n'a entraîné aucun effet protecteur vis-à-vis des effets de la dexamphétamine et de l'apomorphine, or la majorité des auteurs considèrent qu'une substance ne peut être classée parmi les neuroleptiques (sur le plan psychopharmacologique) que si elle répond à ces critères.

2 - Comparaison des effets du lithium avec ceux des dépresseurs :

Contrairement aux antidépresseurs, le ClLi ne s'oppose pas aux effets de la réserpine et ne potentialise pas les effets de la dexamphétamine. En outre, nous n'avons retrouvé aucune interaction nette avec la pargyline ou avec l'imipramine. Nous n'avons pas recherché d'éventuelle action antago-

niste du chlorure de Lithium, vis-à-vis de la catalepsie provoquée par les neuroleptiques, mais cette action est très improbable puisque dans les conditions expérimentales que nous avons utilisées, le ClLi a potentialité les effets cataleptigènes de la prochlorpémazine.

Aucune propriété ne permet donc de rapprocher le ClLi des anti-dépresseurs.

D - La diminution de la motilité et de l'exploration, la potentialisation des barbituriques, l'antagonisme de l'agressivité vis-à-vis de la clonidine sont plutôt en faveur d'une action sédatrice. Toutefois, cette action est discrète, ne s'observe qu'à des doses voisines des doses toxiques et l'on peut penser qu'elle est insuffisante pour expliquer les effets antipsychotiques observés en clinique avec des doses de Lithium nettement moins importantes.

oOo

MECANISMES D'ACTION DU LITHIUM

A - Troubles thymiques et désordres hydroélectrolytiques :

1 - Les premières découvertes de COPPEN (181-182) ont montré que le sodium intra-cellulaire était augmenté de 50 % dans les dépressions et de 200 % dans les manies. Le Lithium administré à des rats n'interfère pas avec le transfert du sodium radioactif du sang au tissu cérébral. GIBBONS utilisant une technique de dilution radio-isotopique trouve une augmentation significative du sodium échangeable des 24 heures chez les maniaques qui retourne à la normale avec la rétrocession. GREENSPAN (310) chez 11 maniaco-dépressifs, trouve une augmentation significative de l'espace Sodium durant la thérapeutique par le Lithium. Le Sodium échangeable augmente et le Sodium résiduel diminue mais ces résultats ne sont pas statistiquement significatifs, sauf si l'on divise les malades suivant les résultats thérapeutiques : ceux qui répondent au Lithium ont une augmentation significative du sodium échangeable. TUPIN et coll. étudiant les électrolytes sanguins et urinaires de sujets témoins et de malades souffrant de troubles de l'humeur observent :

- une natrémie normale dans les deux groupes laissés sous traitement, puis à partir du 5e jour de Lithium, une natrémie qui s'abaisse chez les seuls témoins.

- les chiffres de natriurie sont augmentés chez les témoins sous Lithium les deux premiers jours, puis une réduction survient les 3e et 4e jours, alors que les variations chez les maniaques sont beaucoup plus minimes (COPPEN, BUNNEY).

Bien que divergeant souvent, les travaux effectués semblent montrer que l'espace Sodium est différent chez les maniaques (731-356) et chez les sujets normaux. Or le Lithium peut facilement prendre la place du sodium et n'a pas la même possibilité de le remplacer dans toutes ses actions métaboliques, tout au moins à partir d'une certaine concentration. Cette théorie purement électrolytique peut être un premier mode explicatif de l'action des sels de Lithium.

2 - Le magnésium a été trouvé augmenté d'après certains travaux. (557-558) Ces résultats n'ont pas été confirmés : SCHOU, WESTON et HOWARD (759) ne trouvent pas d'augmentation du magnésium chez les maniaques non traités. Chez les maniaques traités par les sels de Lithium (557, 558) les résultats furent de $2,06 \text{ mEq} \pm 0,19$ alors que pour les témoins, ils furent de $1,79 \pm 0,19$ sans que l'on puisse établir dans ces travaux une corrélation significative avec la lithiémie. Seul BUNNEY (136) publie des résultats significatifs ($P < 0,01$).

Dans les urines on observe une diminution du magnésium chez les maniaques traités et au contraire une augmentation chez les témoins. De toutes les façons, s'il existe une action sédatrice de l'ion magnésium, celle-ci apparaît pour des taux beaucoup plus élevés que ceux observés chez l'homme. De plus ces résultats n'ont pas été retrouvés dans la publication de TOPIN (733). Chez l'animal, le taux de magnésium à des doses usuelles de Lithium ($< 1 \text{ mEq/kg}$) est inchangé. De un à deux mEq/kilo, il existe une diminution du magnésium plasmatique par polyurie. Il faut des doses de 3 mEq/kg qui donnent une atteinte rénale suivie de mort en 4 à 5 jours, pour augmenter le magnésium sérique. Le magnésium étant associé à la fonction de l'ATPase qui intervient dans la formation des granules de noradrénaline, on conçoit tout l'intérêt qu'ont porté les chercheurs à la mise en évidence d'un trouble de son métabolisme.

Il convient, pour interpréter les résultats obtenus, de tenir compte de la possibilité d'une action indirecte de l'acide sur le système électrolytique. Or, la solution peut contenir des ions H^+ et OH^- qui n'ont pas la même mobilité de transport dans les électrolytes. Cette différence de mobilité, tout en influant sur la conductivité, ne peut expliquer de façon satisfaisante les résultats obtenus. Cette dernière hypothèse est donc écartée.

2 - Les magnésiums, dès qu'ils sont introduits dans le système électrolytique, ont une action très marquée sur la conductivité. Les résultats ont été consignés : 20000, 20000, 20000 (2000) ne trouvent pas d'augmentation de la conductivité dans les électrolytes non traités. Les électrolytes traités par les magnésiums, au contraire, montrent une augmentation de la conductivité. Cette augmentation est d'autant plus marquée que la concentration en magnésium est plus élevée. Les résultats sont résumés dans le tableau ci-dessous :

Les électrolytes traités par les magnésiums, au contraire, montrent une augmentation de la conductivité. Cette augmentation est d'autant plus marquée que la concentration en magnésium est plus élevée. Les résultats sont résumés dans le tableau ci-dessous :

Quant à l'animal, le taux de magnésium à des doses usuelles de lithium (1-2 g/jour) ne provoque aucune modification de la conductivité. On observe, au contraire, une augmentation de la conductivité lorsque la dose de magnésium est élevée (10 g/jour). Cette augmentation est d'autant plus marquée que la concentration en magnésium est plus élevée. Les résultats sont résumés dans le tableau ci-dessous :

3 - Le dosage du potassium, avant et après choc dans des états dépressifs, met en évidence une baisse du potassium intra cellulaire et une diminution du potassium total. Sous Lithium, pour TUPIN (733) la kaliémie est inchangée, la kaliurie diminuant chez les malades traités alors qu'elle est augmentée chez les témoins traités. Seul BUNNEY trouve une diminution significative de la kaliémie quand la lithiémie s'élève.

4 - Aucun changement du pH sanguin et de la teneur plasmatique en gaz carbonique n'a été mise en évidence.

5 - La calcémie diminue le premier jour d'administration du Lithium et reste basse chez les témoins.

Les malades traités avaient une calcémie plus basse au départ qui augmente légèrement au 3e jour de Lithium.

La calciurie pour TUPIN était deux fois plus importante chez les témoins que chez les malades, mais sous thérapeutique, témoins et malades voient leur calciurie s'abaisser.

6 - Il a été observé également une diminution de l'eau extra-cellulaire et une augmentation de l'eau intra-cellulaire chez des malades déprimés mais, fait important, il n'a pas été mis en évidence de changement dans ces données après guérison de l'épisode dépressif.

7 - La lithiémie pour TUPIN augmente plus rapidement chez les témoins que chez les malades. Pour NOACK et TRAUTNER et GERSHON (561, 287) il existe une rétention de Lithium dans les manies aiguës, celle-ci n'apparaît qu'après 48 heures de traitement pour GREENSPAN (310-311). L'élimination de Lithium augmente à la guérison de l'accès. Le Lithium est réparti également dans les compartiments hydriques pour NOACK et TRAUTNER alors que GREENSPAN retrouve une augmentation de l'espace Lithium. Chez les malades déprimés, les troubles sont beaucoup moins marqués avec peut être pour GREENSPAN, une redistribution du Lithium à la guérison.

Ces observations furent mises en doute par EPSTEIN (237) après administration d'une dose unique de Lithium de 27 mEq et par PLATMAN et FIEVE (591, 592). HULLIN et coll. (356, 357) rapportèrent dans une communication préliminaire que 13 malades maniaques sur 15 avaient une rétention de Lithium durant toute la durée du traitement. Malgré cette rétention apparemment cumulative, la lithiémie ne dépasse pas 1,4 mEq/litre. Les deux autres malades atteignirent un équilibre entre l'absorption et l'élimination du Lithium, comme c'était également le cas chez la plupart des personnes de contrôle normales, bien que certaines d'entre elles semblaient également avoir une balance positive mais, comme le souligne SCHOU, ces calculs sont peut être faussés par l'élimination souvent importante par la peau.

Après avoir administré du Lithium à des animaux, on ne peut déceler aucune différence significative de la composition des électrolytes du cerveau.

B - Troubles de l'humeur, Lithium et catécholamines :

Des faits ont été mis en évidence chez l'animal : les dépressions expérimentales sont associées à une diminution en catécholamines, particulièrement en noradrénaline, et ceci au niveau des récepteurs adrénergiques centraux. L'agitation au contraire peut être associée avec un excès de ces amines.

Ces observations faites chez l'animal, n'ont pu être confirmée chez l'homme.

Plusieurs travaux récents ont fait découvrir une interférence entre les sels de Lithium et le métabolisme des catécholamines.

SCHILDKRAUT (625 à 627) et ses collaborateurs injectèrent par voie intraventriculaire à des rats, avant et après des administrations aiguës ou chroniques de Lithium, de la noradrénaline marquée au tritium et enregistrèrent la radioactivité de la noradrénaline et de ses métabolites dans le cerveau. Le lithium entraîne une modification du catabolisme de la noradrénaline avec diminution de l'O-méthylation et augmentation de la désamination intra-

neuronale. Le turn-over de la noradrénaline est discrètement mais significativement augmenté. Ces résultats laissent supposer que les sels de Lithium diminuent le taux de noradrénaline au niveau des récepteurs. Cette hypothèse est soutenue par les recherches de HASKOVEC (333), et RYSANEK sur les éliminations urinaires des métabolites des catécholamines lors d'un traitement par le Lithium. Chez les maniaques sous Lithium, il existe une diminution significative de normétanéphrine, d'adrénaline, de nor-adrénaline concomitante de la résolution de l'épisode aigu.

Avec un système de terminaisons nerveuses isolées, COLBURN et coll.(172) montrèrent que la fraction synaptosomique des animaux traités par le Lithium avait une absorption de la noradrénaline marquée au tritium de 30 % plus élevée que celle des synaptosomes des animaux de contrôle. Les auteurs attribuent cet effet à un recaptage augmenté de la noradrénaline utilisable au niveau des récepteurs.

Le Lithium administré par voie intra-péritonéale à des doses de 2,5 à 1,5 mEq/kg (188) n'altère pas le taux de noradrénaline intra cérébrale mais, quand il est donné avec un inhibiteur de la tyrosine-hydroxylase, il produit une déplétion de la noradrénaline qui est plus prononcée que celle produite par l'inhibiteur administré seul. L'effet du Lithium sur la déplétion cérébrale en noradrénaline apparaît corrélé avec la concentration du lithium intra-cérébral. Des études histochimiques faites avec le Lithium et le H 44/68 (Méthylester de la DL alpha méthyltyrosine) ont donné des résultats identiques. Le Lithium n'affecte pas la déplétion de dopamine produite par le H 44/68 ou la déplétion de 5 HTP produite par un inhibiteur de la tryptophane hydroxylase (H 22/54 alpha-propyldopacétamide).

STERN et coll. (703-704) utilisant comme inhibiteur de la tyrosine-hydroxylase la L alpha méthyltyrosine confirment ces résultats sur le cerveau du rat. Ils retrouvent de plus sur le coeur une légère augmentation, mais non significative, du turn-over de la noradrénaline dans le coeur.

SCHANBERG (624) retient également pour le Lithium la diminution de la noradrénaline utilisable pour les récepteurs adrénergiques centraux et précise qu'in vitro le Lithium n'inhibe pas l'action de la MAO et de la COMT.

Le lithium antagonise l'hyperactivité motrice induite par l'injection de desméthyl imipramine et de Ro 4-1284 substance voisine de la tétrabénazine. Par contre il n'inhibe pas l'excitation amphotaminique ou les stéréotypies induites par l'amphétamine, au contraire il aggrave ce comportement (518).

C - Autres travaux :

1 - Sur la transmission synaptique cholinergique dans les neurones de l'aplysie, WAZIRI (755) affirme qu'il existe des effets présynaptiques inhibiteurs du Lithium.

2 - Le Lithium comme l'amitriptyline et la désipramine est un inhibiteur compétitif et réversible de la butyryl-cholinestérase et ce d'avantage au niveau du cerveau qu'au niveau du sang, alors que l'acétylcholinestérase sanguine est augmentée légèrement (584) et que celle du cerveau est diminuée légèrement.

3 - Il existe une augmentation du taux du cortisol par le Lithium (PLATMAN et FIEVE, 589) mais les éliminations des corticostéroïdes dans les troubles de l'humeur sont variables selon les auteurs. Les 17 OH ont été trouvés augmentés durant les périodes dépressives. Le cortisol plasmatique est augmenté dans les dépressions et pour certains chez les maniaques. Ces troubles retournent à la normale après guérison et sont freinés après l'administration de dexaméthasone.

4 - Hypothèse de Tasaki : Le Lithium stabilise la membrane neurale par l'intermédiaire d'une interaction directe avec des macromolécules chargées électriquement (la membrane étant supposée anormalement instable !.) 720

5 - Le "cortical recovery cycle" est altéré de manière importante par le Lithium (des stimuli appariés sont séparés par des intervalles de temps va -

riables). Le graphique du rapport de l'amplitude de 2 potentiels évoqués avec l'intervalle de temps entre les stimuli a été appelé "le cortical recovery cycle").

Au terme de cette étude, il est tentant de relier les troubles hydroélectriques avec les actions sur les catécholamines. SCHOU pense que le mécanisme faisant sortir le sodium des cellules est déficient dans la manie et que cet excès de sodium intra cellulaire fait sortir la noradrénaline osmotiquement labile des granules des terminaisons nerveuses, celle-ci agissant sur les récepteurs adrénergiques produisant l'excitation de la manie. Le Lithium déplace le sodium et n'a pas la même possibilité de faire sortir la noradrénaline. Ces faits ne rendent pas compte de l'augmentation du sodium intra-cellulaire dans les dépressions.

6 - Récemment ont été mis en évidence l'action des sels de Lithium sur le métabolisme de la Sérotonine chez le rat (KATZ, 418, SHEARD et AGHAJANIAN, 683). Il semble exister une diminution de la 5 HT extra neuronale mais ces résultats ont été obtenus dans des conditions très particulières (stimulation électrique).

DISCUSSION GENERALE

Peut-on essayer de réunir les données cliniques, biochimiques et pharmacologiques que nous avons rapportées, afin d'expliquer le mécanisme d'action du lithium dans les troubles thymiques ?

1 - Manies :

Cliniquement les résultats publiés sont très favorables pour la très grande majorité des auteurs.

Biochimiquement, les catécholamines intra cérébrales semblent être augmentées dans les états d'agitation. Enfin, certains auteurs ont retrouvé une augmentation de l'espace sodium chez les maniaques.

Or le Lithium diminue vraisemblablement le taux des catécholamines au niveau des récepteurs centraux et peut prendre la place du sodium.

Pharmacologiquement, le lithium à doses élevées, présente des propriétés sédatives, alors que le sodium reste sans action.

L'ensemble de ces faits forme donc un ensemble cohérent qui permet d'orienter l'étude métabolique des états hyperthymiques.

2 - Dépressions :

Cliniquement le Lithium n'a pas d'action curative, mais seulement prophylactique dans les états dépressifs. Cette action semble être un peu plus marquée sur les phases dépressives de la psychose maniaco-dépressive à

forme biphasique, que sur les dépressions cycliques récidivantes. Mais elle n'est pas retrouvée par tous les cliniciens.

Biochimiquement les catécholamines sont diminuées dans certaines dépressions expérimentales chez l'animal. Par ailleurs, certains auteurs ont retrouvé comme dans les états maniaques, mais de manière moins importante, une augmentation de l'espace sodium au cours des états dépressifs, ce fait n'a pas été confirmé ultérieurement. Or, le Lithium s'il augmente le turn over, ne relève pas le taux des catécholamines. Seule persiste l'hypothétique action vis-à-vis du sodium.

Pharmacologiquement, nous n'avons pas mis en évidence d'action antidépressive pour le $ClLi$.

Cet ensemble de faits discordants ne permet pas de conclure à une action du Lithium dans les dépressions, mais à l'intérêt de susciter des recherches nouvelles sur la possibilité d'un trouble métabolique commun, présent à la fois dans ces deux états thymiques opposés.

For the purpose of the present investigation, the following results have been obtained:

Investigation of the effect of the concentration of the solution on the rate of reaction has shown that the rate of reaction increases with increasing concentration of the solution. The effect of the temperature on the rate of reaction has also been investigated and it has been found that the rate of reaction increases with increasing temperature. The effect of the nature of the solvent on the rate of reaction has also been investigated and it has been found that the rate of reaction is highest in water and lowest in alcohol. The effect of the nature of the reactants on the rate of reaction has also been investigated and it has been found that the rate of reaction is highest when the reactants are in the same phase and lowest when they are in different phases.

The following conclusions have been drawn from the above results:

1. The rate of reaction increases with increasing concentration of the solution.

2. The rate of reaction increases with increasing temperature.

3. The rate of reaction is highest in water and lowest in alcohol.

4. The rate of reaction is highest when the reactants are in the same phase and lowest when they are in different phases.

CONCLUSION

Si l'action curative et surtout prophylactique du Lithium dans le traitement de la manie est admise par la très grande majorité des psychiatres, son éventuelle action anti-dépressive est beaucoup plus contestable, probablement sans effet dans le traitement des états dépressifs, le Lithium exercerait pour certains une action prophylactique. Son utilisation à long terme dans le traitement des psychoses maniaco-dépressives, permettant à la fois une prévention des épisodes maniaques et des épisodes dépressifs et exerçant ainsi une véritable action normothymisante, est défendue avec véhémence par SCHOU; de nombreux auteurs cependant sont beaucoup moins affirmatifs et seules des études longitudinales prolongées permettront de mettre un terme aux controverses passionnées actuelles.

Notre expérimentation a porté sur les effets de l'administration aiguë et chronique de Lithium sous forme de ClLi . Dans toutes nos expériences, nous avons utilisé deux groupes de témoins, l'un traité par une dose équimoléculaire de sodium sous forme de ClNa , l'autre traité par de l'eau distillée.

Nous avons pu préciser les points suivants :

- Toxicité aiguë du Lithium :

DL 50 Souris par voie intra-péritonéale : 1350 mg/kg de ClLi soit :
220 mg de Lithium,

DL 50 Souris par voie orale : 2350 mg/kg de ClLi soit : 385 mg de Lithium

DL 50 Rat par voie intra-péritonéale : 1150 mg/kg de ClLi : soit 172 mg de Lithium.

- Effets comportementaux :

L'administration de Lithium par voie intra péritonéale entraîne une diminution de l'activité motrice des souris étudiée en cage actographique; cette diminution est significative à partir de 250 mg/kg de ClLi. A des doses équivalentes, le ClNa n'entraîne pas de modification de la motilité.

L'exploration appréciée par le test de la planche à trous est également diminuée. Ces effets comportementaux ne s'observent que pour des doses de Lithium entraînant une incapacitation motrice objectivée par les tests de la traction et de la tige tournante. A doses élevées, voisines des doses toxiques, certains animaux présentent un syndrome rappelant la catalepsie provoquée par les neuroleptiques.

- Interaction avec la dexamphétamine :

Le Lithium s'oppose de façon non spécifique à l'hypermotilité provoquée par la dexamphétamine chez la souris. L'action ne s'observe en effet que pour des doses de Lithium entraînant par elles mêmes une diminution de la motilité des animaux.

Le Lithium n'exerce aucune action protectrice vis-à-vis de la toxicité particulière de la dexamphétamine chez les souris groupées ni vis-à-vis des stéréotypies provoquées chez le rat par cette substance.

- Interaction diverses :

A doses élevées, le Lithium potentialise le sommeil provoqué par les hypnotiques chez le rat et la souris et augmente légèrement la catalepsie provoquée chez le rat par la prochlorpérazine.

Nous avons observé en outre, sous l'effet de doses importantes de Lithium, une aggravation de l'akinésie provoquée par la réserpine chez la souris et une légère action protectrice vis-à-vis de l'agressivité provoquée chez la souris par la clonidine.

- Effets après administrations répétées :

Les différents tests ont été également réalisés chez la souris après administration de Lithium dans l'eau de boisson pendant une, deux ou trois semaines. Nous n'avons jamais observé d'effets plus importants qu'après administration unique.

Nous n'avons donc pu mettre en évidence d'effets spécifiques du Lithium sur les différents tests habituellement utilisés en psychopharmacologie pour l'étude des neuroleptiques ou des antidépresseurs. Ces résultats sont en accord avec certaines études fragmentaires publiées par d'autres auteurs.

En ce qui concerne les mécanismes d'action du Lithium deux voies de recherche semblent dominer :

a) - l'action des sels de Lithium sur la répartition ionique, en particulier au niveau cérébral. Les résultats que nous avons obtenus ne permettent pas de conclusion en ce sens.

b) - L'interférence avec le métabolisme des catécholamines : le Lithium augmenterait le turn over de la noradrénaline cérébrale; des études plus précises sont nécessaires pour relier les faits observés à l'activité thérapeutique du Lithium.

Si les différentes activités du Lithium en thérapeutique psychiatrique se confirmaient, une nouvelle classe s'ouvrirait en psychopharmacologie : celle des normothymisants et un abord biochimique nouveau des troubles de l'humeur serait envisageable.

Le "Lithium, mythe ou réalité"? Cette interrogation posée récemment par VIGY (744) montre qu'un long chemin reste à parcourir et que le Lithium mérite, avant d'être un sujet de polémique, d'être un sujet de recherche.

Vu le Président de Thèse

Vu le Doyen de la Faculté

Pr. J.R. BOISSIER

Pr. G. BROUET

Vu et Permis d'imprimer

Le Recteur de l'Académie de Paris

G. MALLET

BIBLIOGRAPHIE

- 1 - Abrams W.B., and Solomon H.N.
The human platelet as a pharmacologic model for the adrenergic neuron.
Clinical Pharmacology and Therapeutics. Vol. 10, n°5, p.702-709
- 2 - Abuzzahab F.S., Schrader R.J. and Borgen L.A.
The effects of lithium carbonate on the thyroid function of ewes.
Fed. Proc. 28, 260, 1969
- 3 - Achté, K.A., Blumenthal M. and Kärhã, E.
Litiumin Käyttö psychoosien hoidossa.
Suom. Lääk.L. 23, 760-768, 1968
- 4 - Adelman W.J., and SENFT J.P.
Dynamic asymmetries in the squid axon membrane.
J. Gen. Physiol. 51 : 102s-114s, 1968
- 5 - Ahmed K., Judah J.D. and Wallgren H.
Phosphoproteins and ion transport of cerebral cortex slices.
Biochim. Biophys. Acta (amst.) 69 : 428-430, 1963
- 6 - Akaike N.
Membrane potential change and cation movement in sartorius muscle fibers
after exposure to lithium ions.
Kumamoto med. II.19 : 114-117, 1966
- 7 - Akoev G.N. and Sizaia N.A.
The effects produced by lithium upon the electric activity of the nerve cell
in *Hirudo medicinalis*.
Dokl. Akad. Nauk. SSSR, 184; 1447-1448, 1969
- 8 - Alexander G.V., Nusbaum R.E. and Mac Donald N.S.
The boron and lithium content of human bones
J. Biol. Chem. 192 : 489-496, 1951

9 - Alexander P.

Changes in the physical properties of wool fibers produced by breaking hydrogen bonds with lithium bromide solutions.
Ann. N.Y. Acad. Sci. 53 :653-673, 1950-1951

10 - Alhava E. and Mattila M.J.

Modifications by lithium of the effects of direct and indirect cardiac stimulants on the isolated atrial preparation.
Scand. J. Clin. Lab. Invest. Suppl. 101 : 86, 1968

11 - Alles, G.A. and Knoefel P.K.

Comparative physiological actions of alkyl-trimethyl-ammonium and of alkali-metal salts.
Univ. Calif. Publ. Pharmacol. 1 : 187-211, 1939

12 - Allgen L.G.

Laboratory experience of lithium toxicity in man.
Acta Psychiat. Scand. Suppl. 207, : 98-104, 1969

13 - Amdisen A.

Serum lithium determinations for clinical use
Scand. J. Clin. Lab. Invest. 20 : 104-108, 1967

14 - Amdisen A. and Schou, M.

Biochemistry of depression
Lancet I : 507, 1967

15 - Amdisen A. and Schou M.

Lithium and the transfer rate of sodium across the blood-brain barrier
Psychopharmacologia (Berl.) 12 : 236-238, 1968

16 - Amdisen A., Jensen S.E., Olsen T. and Schou M

Forekomst af struma under lithiumbehandling
Ugesk. Laeg. 130 : 1515-1518, 1968

17 - Amdisen A. and Sjögren J.

Lithium absorption from sustained release tablets (Duretter)
Acta Pharm. Suec., 5 : 465-472, 1968

18 - Amdisen A.

Variation of serum lithium concentration during the day in relation to treatment control, absorption side effects and the use of slow-release tablets.
Acta Psychiat. Scand. Suppl. 55-57, 1969

- 19 - Amisano A.,
La terapia degli stati maniaci col citrato di litio comparativamente
agli altri mezzi terapeutici finora sperimentati,
Thesis, Modena 1955-56
- 20 - Amons R., Bergh S.G. Van Den, and Slater E.C.
The effect of monovalent cations on the dinitrophenol-induced ATPase
of rat-liver mitochondria
Biochem. Biophys. Acta (Amst.) 162 : 452-454, 1968
- 21 - Andreani G.,
Rilievi elettrocardiografici durante il trattamento di malattie mentali
con sali di litio.
G. Clin. Med. 38 : 1759-1774, 1957
- 22 - Andreani G., Caselli G., and Martelli G.
Rilievi clinici ed elettroencefalografici durante il trattamento con sali
di litio in malati psichiatrici.
G. Psichiat. Neuropat. 86 : 273-328, 1958
- 23 - Andreoli V.M.
A sex difference in some toxic effects of lithium-carbonate
Experientia (Basel) 24 : 1154, 1968
- 24 - Andrews L. and Pimentel G.C.
Visible spectra of lithium in inert-gas matrices
J. Chem. Physics, 47 : 2905-2910, 1967
- 25 - Angst J.
Neuere Entwicklungen der Pharmako-psychiatrie
Praxis 57, : 143-148, 1968
- 26 - Angst J., Grof P. and Schou M.
Lithium
Lancet 1 : 1907, 1969
- 27 - Angst J., Ditrich A. and Grof P.
The course of endogenous affective psychoses and its modification by
prophylactic administration of imipramine and lithium
Int. Pharmacopsychiatry 2 : 1-11, 1969
- 28 - Annell, A.L.
Lithium in the treatment of children and adolescents.
Acta Psychiat. Scand., Suppl. 207 : 19-30, 1969

- 29 - Anon
Lithium poisoning
J. Am. Med. Assoc. 142 : 70-71, 1950
- 30 - Anon
Lithium salts in manic psychoses
Lancet I : 854-855, 1955
- 31 - Anon
Lithium in mania and depression
Drug and Therapeutics Bull. 4 : 103-104, 1966
- 32 - Anon
Lithium for manic states
Medical letter 8 : 34-35, 1966
- 33 - Anon
Brittisk Kommentar om litiumbehandling
Läkartidn, 65 : 101, 1968
- 34 - Anon
Lithium in psychiatric disorders
Brit. Med. J. 4 : 271-272, 1968
- 35 - Anon
Lithium in mental disease
Brit. Med. J. 4 : 502, 1968
- 36 - Anon
Lithium and foetal abnormalities
Brit. Med. J. 1 : 102, 1969
- 37 - Anon
Lithium in mental disorders
Brit. Med. J. 2 : 41, 1969
- 38 - Anon
Lithium
Lancet I : 709-710, 1969
- 39 - Anumonye A., Reading H.W., Knight F. and Ashcroft G.W.
Uric-acid metabolism in manic-depressive illness and during
lithium therapy,
Lancet II : 1290-1293, 1968
- 40 - Appleton W.S.
Legal problems in psychiatric drug prescription.
Am. J. Psychiat. 124 : 877-882, 1968

- 41 - Araki T. Ito M. , Kostyuk P.G., Oscarsson O., and Oshima T.
Injection of alkaline cations into cat spinal motoneurons
Nature (Lond.) 196 : 1319-1320, 1962
- 42 - Araki T. Ito M., Kostyuk P.G., Oscarsson O., and Oshima T.
The effects of alkaline cations on the responses of cat spinal motoneurons,
and their removal from the cells.
Proc. Roy. Soc. B., 162 : 319-322, 1965
- 43 - Arfwedson A.
Undersökning af nagre vid Utö Jernmalmsbrott Förekommande Fosserlier,
och af ett deri funnet eget Eldfast Alkali.
Afhandl. Fysik. Kemi Och Mineralogi, 6, 145-176, 1818
- 44 - Arfwedson A.
Untersuchung einiger bei der Eisen-Grube von Utö vorkommenden Fossilien
und von einem darin gefundenen neuen feuerfesten Alkali
Schweiggers J.F., chemie u. Physik, 22 : 93-120, 1818
- 54 - Armett C.J. and Ritchie J.M.
On the permeability of mammalian non-myelinated fibres to sodium
and to lithium ions.
J. Physiol. (Lond.), 165 : 130-140, 1963
- 46 - Armett C.J. and Ritchie J.M.
The ionic requirements for the action of acetylcholine on mammalian
non myelinated fibres.
J. Physiol. (Lond.) 165 : 141-159, 1963
- 47 ÷ Armitage
Controlled clinical trials.
Oxford Blackwell Scientific Publishers (1960)
- 48 - Armstrong W.Mc. D and Rothstein A.
Discrimination between alkali metal cations by yeast.
I. Effects of pH on uptake.
J. Gen. Physiol., 48 : 61-71, 1964
- 49 - Armstrong W., Mc D. and Rothstein A.
Discrimination between alkali metal cations by yeast.
II. Cation interactions in transport.
Arch. Gen. Physiol. 50 : 967-988, 1967
- 50 - Ashburner J.V.
A case of chronic mania treated with lithium citrate and terminating fatally.
Med. J. Aust. 37 : 386, 1950

- 51 - Ashby W. . .
A study of the mechanism of change in resistance of erythrocytes to hypotonic salt solution.
II. Quantitative study of the effect of cations on human red blood corpuscles
Am. J. Physiol. 68 : 250-261, 1924
- 52 - Attman P.O. and Lambert G.
Litium behandling pa atypisk indication.
Läkartidn, 63 : 4674-4675, 1966
- 53 - Aumann D.C. and Born H.J.
Aktivierungsanalytische Bestimmung von Lithium mit Hilfe der Reaktionskette. $\text{Li (n, } \alpha)^3\text{H}$ und $^{16}\text{O (t, n)}^{18}\text{O}$.
F. Radiochim. acta 3 : 62-73, 1964
- 54 - Azzi A. Rossi E. and Azzone G.F.
Swelling and shrinkage phenomena in liver mitochondria. V. Permeability of the mitochondrial membrane to univalent cations. Effect of Mg^{++}
Enzym. Biol. Clin. (Basel) 7 : 25-37, 1966
- 55 - Baastrup P.C.
The use of lithium in manic-depressive psychosis. Comprehens. Psychiat. 5 : 396-408, 1964
- 56 - Baastrup P.C.
Lithium-Behandling af manio-depressiv psykose. En psykoseforebyggende behandlingsmåde.
Nord. Psykiat. T. 20 : 441-450, 1966
- 57 - Baastrup P.C. and Schou M.
Lithium as a prophylactic agent. Its effect against recurrent depressions and manic-depressive psychosis.
Arch. Gen. Psychiat. 16 : 162-172, 1967
- 58 - Baastrup P.C. and Schou M.
Kemisk psykoseprofylakse. Lithium mod maniodepressiv psykose.
Nord. Med. 77 : 180-187, 1967
- 59 - Baastrup P.C. and Schou M.
Lithium behandling. Bemaerkninger om forundersogelser, dosering of kontrol.
Ugeskr. Laeg. 129 : 430-431, 1967
- 60 - Baastrup P.C. and Schou M.
Lithiumbehandling. Bemaerkninger om forundersogelser, dosering of kontrol.
T. Norske Laegeforen. 87 : 1620-1621, 1967

- 61 - Baastrup P.C., and Schou M.
Lithiumbehandling af maniodepressiv psykose.
Läkartidn, 64 : 4087-4089, 1967
- 62 - Baastrup P.C.
Supplementary information about lithium treatment of manic-depressive disorders.
Acta Psychiat. Scand., Suppl. 230 : 149-152, 1968
- 63 - Baastrup P.C., and Schou M.
Prophylactic lithium
Lancet I : 1419-1422, 1968
- 64 - Baastrup P.C., and Schou M.
Prophylactic lithium.
Lancet II : 349-350, 1968
- 65 - Baastrup P.C.
Practical clinical viewpoints regarding treatment with lithium.
Acta Psychiat. Scand., Suppl. 207 : 12-16, 1969
- 66 - Bach I., Braun S., Gati T., Sos J., and Udvardy A.
Effect of monovalent cations on the blood pressure of intact and hypertensive rats.
Nature (Lond.) 192 : 362-363, 1961
- 67 - Bach I.
Ueber die Wirkung von monovalenten Kationen auf Blutdruck und Nebenniere
Z. Ges. Inn. Med., 22 = 647-653, 1967
- 68 - Bäckström, S.
Morphogenetic effects of lithium on the embryonic development of *Xenopus*
Arkiv Zool., 6 : 527-536, 1954
- 69 - Bäckström S., and Gustafson T.
Lithium sensitivity in the sea urchin in relation to the stage of development.
Arkiv Zool. 6 : 185-188, 1954
- 70 - Baer L., Durell J., Bunney W.E. Jr, Levy B.S., Murphy D.L., Greenspan K., and Cardon P.V.
Sodium balance and distribution in lithium carbonate therapy.
Arch. Gen. Psychiat. 1970 : 22, 40
- 71 - Baichikov A.G., Ingerman V.P., and Serebryanava A.G.
Med. Prom. SSSR, 16 : 18-25, 1962

- 72 - Baker G.H.B.
Anti-depressant medications and hypomania. Three case report.
Clin. Trials J. 4 : 847-850, 1967
- 73 - Baker M.A. and Winokur G.
Cerebrospinal fluid lithium in manic illness.
Brit. J. Psychiat. 112 : 163-165, 1966
- 74 - Baker P.F., Hodgkin A.L. and Shaw T.I.
The effects of changes in internal ionic concentrations on the electrical properties of perfused giant axons.
J. Physiol. (Lond.), 164 : 355-374, 1962
- 75 - Baldessarini R.J., and Stephens J.H.
Lithium carbonate for affective disorders.
Arch. Gen. Psychiat. 1970, 22, 72
- 76 - Banks P., Biggins R., Bishop R., Christian B. and Currie N.
Sodium ions and the secretion of catecholamines.
J. Physiol. (Lond.), 200 : 797-805, 1969
- 77 - Banks P., Biggins R., Bishop R., Christina B., and Currie N.
Monovalent cations and the secretion of catecholamines.
J. Physiol. (Lond.), 201 : 47 - 48 , 1969
- 78 - Baraz L.A.
Effets inhibiteurs de quelques cations univalents sur les récepteurs intestinaux. Caractéristiques générales des effets et disposition des séries de cations.
Dokl. Akad. Nauk. SSSR, 139 : 234-237, 1961
- 79 - Barber R. and Noble M.
Binding of alkali metal ions to polynucleotides.
Biochim. Biophys. Acta (Amst.), 123 : 205-207, 1966
- 80 - Barratt E.S., Creson D.L. and Russell G.
The effects of lithium salts on brain activity in the cat.
Am. J. Psychiat. 125 : 530-536, 1968
- 81 - Barrow G.R.J.
The estimation of lithium in blood
J. Med. Lab. Technol. 17 : 236-238, 1960
- 82 - Barry R.J.C., Aggerton J., Smyth D.H. and Wright E.M.
Relation between sodium concentration electrical potential and transfer capacity of rat small intestine.
J. Physiol. (Lond.) 192 : 647-655, 1967

- 83 - Beaugé L.A. and Sjodin R.A.
The dual effect of lithium ions on sodium efflux in skeletal muscle.
J. Gen. Physiol. 52 : 408-423, 1968
- 84 - Bell F.K. and Krantz J.C.
Effects of ions of alkali metals on hemolytic action of ammonium chloride.
Arch. Int. Pharmacodyn. 121 ; 110-113, 1959,
- 85 - Belling G.
Lithiumbehandling på et sindssygehospital (Lithium treatment in a psychiatric hospital).
Ugeskr. Laeg. 121 : 1193-1195, 1959
- 86 - Bello J., and Bello H.R.
Evidence from model peptides relating to the denaturation of proteins by lithium salts.
Nature (Lond.) 194 : 681-682, 1962
- 87 - Bello J., Fernandez-Otero P., Duran E. and Larralde J.
Inhibición del transporte activo de glucosa por el ion litio.
Riv. Esp. Fisiol. 19 : 63-72, 1963
- 88 - Bener A.
Die biologische Wirkung der Lithiumsalze und ihre therapeutische Verwendbarkeit. Schweiz. Med. Wschr. 13 : 135-140, 1932
- 89 - Berg W.E.
Effect of lithium on the rate of protein synthesis in the sea urchin embryo.
Exp. Cell. Res. 50 : 133-139, 1968
- 90 - Berger F.
Ueber die Ausscheidung des Lithiums im Harn und die Spaltung des Lithiumjodids im Organismus.
Arch. Exp. Path. Pharmac. 55 : 1-15, 1906
- 91 - Berggren L.
The intraocular pressure in rabbits after lithium administration with comments on pressure effects of injection into the vitreous.
Acta Ophthal (Kbh.), 45 : 229-238, 1967
- 92 - Berlyne N.
Lithium in psychiatric disorders.
Brit. Med. J. 4 : 517, 1968
- 93 - Bernardi F. de, Cigada M.L., Maci R. and Ranzi S.
On protein synthesis during the development of lithium-treated embryos.
Experientia (Basel), 25 : 211-213, 1969

- 94 - Bertrand D.
Sur la diffusion du lithium chez les végétaux.
C.R. Acad. Sci. (Paris) 217 : 707-708, 1943
- 95 - Bertrand D.
Sur la diffusion du lithium chez les animaux.
C.R. Acad. Sci. (Paris) 218 : 84-86, 1944
- 96 - Bertrand D.
Sur la diffusion du lithium dans les graines.
Bull. Soc. Chim. Biol. (Paris), 31 : 5-7, 1949
- 97 - Bertrand D.
Sur la répartition du lithium du sang entre le plasma et les globules.
Bull. Soc. Chim. Biol. (Paris); 33 : 827-828, 1951
- 98 - Bertrand D.
Le lithium dans le sang humain.
Bull. Soc. Chim. Biol. (Paris) 33 : 829-830, 1951
- 99 - Bertrand G. and Bertrand D.
Sur une méthode de microdosage des métaux alcalins applicable aux milieux d'origine biologique.
Mikrochim. Acta 36-37, : 1004-1014
- 100 - Berzelius J.J.
Lehrbuch der Chemie.
Dresden und Leipzig 1835
- 101 - Bhattacharya G.
Effects of metal ions on the utilization of glucose and on the influence of insulin on it by the isolated rat diaphragm.
Biochem. J. 79 : 369-377, 1961
- 102 - Bhattacharya G.
Influence of Li^+ on glucose metabolism in rats and rabbits.
Biochem. Biophys. Acta (Amst.) 93 : 644-646, 1964
- 103 - Bigelow C.C. and Geschwing I.I.
A reinvestigation of the effect of LiBr on proteins
C.R. Lab. Carlsberg 32 : 89-106, 1961
- 104 - Bihler I. and Crane R.K.
Studies on the mechanism in intestinal absorption of sugars. V. The influence of several cations and anions on the active transport of sugars, in vitro, by various preparations of hamster small intestine.
Biochim. Biophys. Acta (Amst.) 59 : 78-93, 1962

- 105 - Bihler I, and Adamic S.
The effect of lithium on intestinal sugar transport.
Biochem. Biophys. Acta (Amst.), 135 : 466-474, 1967
- 106 - Bille M, and Plum C.M.
Komplikationer ved lithiumbehandling.
Ugeskr. Laeg. 117 : 293-297, 1955
- 107 - Binet P.
Sur la toxicité comparée des métaux alcalins et alcalino-terreux.
C.R. Acad. Sci. (Paris), 115 : 251-253, 1892
- 108 - Blaauw-Jansen G.
On the influence of temperature and of lithium chloride on the amoeboid mobility of unsegmented eggs of *Limnaea stagnalis*
L. Proc. Kon. Ned. Akad. Wet. 53 : 910-012, 1950
- 109 - Blachly P.H.
Lithium and double-blind studies
Am. J. Psychiat. 125 : 1264, 1969
- 110 - Blackwell B, and Shepherd M.
Prophylactic lithium : Another therapeutic myth ?
An examination of the evidence to date.
Lancet I : 968-971, 1968
- 111 - Blackwell B.
Need for careful evaluation of lithium.
J. Am. Med. Assoc. 125 : 1131, 1969
- 112 - Bleiweiss H.
Salt supplements with lithium.
Lancet p.416, 1970
- 113 - Bleuler E. (revised by Bleuler M.),
Lehrbuch der psychiatrie. Eleventh edition.
Springer : Berlin, Heidelberg and New York 1969, pp;145-148, 445-447, 453.
- 114 - Blijenberg B.G. and Leijnse B.
The determination of lithium in serum by atomic absorption spectroscopy and flame emission spectroscopy.
Clin. Chim. Acta., 91 : 97-99, 1968
- 115 - Blinder M.G.
Some observations on the use of lithium carbonate.
Int. J. Neuropsychiat. 4 : 26-27, 1968

- 116 - Bogdanski D.F. and Brodie B.B.
Rôle of sodium and potassium ions in storage of norepinephrine by sympathetic nerve endings.
Life Sci. 5 : 1563-1569, 1966
- 117 - Bogdanski D.F., Tissari A. and Brodie B.B.
The effects of inorganic ions on uptake, storage and metabolism of biogenic amines in nerve endings. In Efron, D.J. Cole; J.L., Levine J. and Wittenborn J.R. (Eds.) : Psychopharmacology. A review of Progress 1957-1967. PHS Publication n° 1836 U.S. Government Printing Office : Washington 1968, pp.17-26
- 118 - Bogdanski D.F. and Brodie B.B.
The effects of inorganic ions on the storage and uptake of H³ norepinephrine by rat heart slices.
J. Pharmacol. Exp. Ther. 165 : 181-189; 1969
- 119 - Boissier J.R. and Mouillé P.
Action du chlorure de lithium sur l'intestin isolé du rat.
C.R. Soc. Biol. (Paris) 149 : 1130-1132, 1955
- 120 - Boissier J.R.
Action du chlorure de lithium sur la pression artérielle.
C.R. Acad. Sci. (Paris), 246 : 2185-2187, 1958
- 121 - Boissier J.R.
L'action physiologique de l'ion lithium comparée à celle des autres ions alcalins.
Thèse Paris 1958
- 122 - Boissier J.R.
Actions pharmacologiques du lithium. Sa place parmi les métaux alcalins
Actualités Pharmacol. 11 : 5-40, 1958
- 123 - Boissier J.R. and Mouillé P.
Action du chlorure de lithium sur la respiration et de quelques stimulants respiratoires au cours de perfusions lithiques chez le lapin.
C.R. Soc. Biol. (Paris) 153 : 297-300, 1959
- 124 - Boissier J.R., Simon P.
L'utilisation du test de la traction (test de Julou, Courvoisier) pour l'étude des psycholeptiques.
Thérapie 1960 15, 1170-1174
- 125 - Boissier J.R., Simon P.
Automatisation du test de la planche à trous.
Physiology and Behaviour, 1967, 2 : 447-448

- 126 - Boissier J.R., Simon P., Lwoff J.M.
L'utilisation d'une réaction particulière de la souris (Méthode de la planche à trous), pour l'étude des médicaments psychotropes.
Thérapie 1964, 19 : 571-589
- 127 - Boissier J.R., Simon P.
Action de la caféine sur la motilité spontanée de la souris.
Arch. Int. Pharm. 1965, 158 : 212-221
- 128 - Bonasegla F., Cavalca G.G. and Rossini R.
Osservazioni ed esperienze sull'uso di sali di Litio. nella terapia delle psicosi maniaco-depressive.
Riv. Sper. Freniat, 91 : 818-824, 1967
- 120 - Bourke R.S., and Tower D.B.
Fluid compartmentation and electrolytes of cat cerebral cortex in vitro.
I. Swelling and solute distribution in mature cerebral cortex.
J. Neurochem. 13 : 1071-1097, 1966
- 130 - Bourke R.S. and Tower D.B.
Fluid compartmentation and electrolytes of cat cerebral cortex in vitro.
II. Sodium, potassium and chloride of mature cerebral cortex.
J. Neurochem. 13 : 1099-1117, 1966
- 131 - Bowman J.A.
The application of resonance monochromators to the determination of lithium in blood serum by atomic absorption spectrophotometry.
Anal. Chim. Acta. 37 : 465-471, 1967
- 132 - Bradford G.R. and Pratt P.F.
Separation and determination of lithium in irrigation water, plant material, and soil extracts.
Soil Science 91 : 189-193, 1961
- 133 - Brauer W.
Use of lithium carbonate in private practice
Minn. Med. 51 : 109-111, 1968
- 134 - Buhl, J. and Hansen O.E.
Lithiumforgiftning. Meddelelse om 3 tilfaelde.
Ugeskr. Laeg. 130 : 1525-1526, 1968
- 135 - Bungenberg de Jong H.G.
Reversal of charge phenomena, equivalent weight and specific properties of the ionized groups.
In H.R. Kryut (ed.), : Colloid Science. II. Reversible systems.
Elsevier, Amsterdam 1949, pp.259-334

- 136 - Bunney W.E. Jr, Goodwin F.G., Davis J.M. and Fawcett J.A.
A behavioral-biochemical study of lithium treatment
Am. J. Psychiat. 125 : 499-512, 1968
- 137 - Bonney, Hartman
Arch. Gen. Psychiat. 12 : 619-625,
Study of a patient with 48 hours manic-depressive cycles.
- 138 - Burgen A.S.V.
The secretion of lithium in saliva
J. Biochem. (Canad.) 36 : 409-411, 1958
- 139 - Butcher W.A., Watkin K.G., Essex H.E. and Burchell H.B.
The effect of lithium chloride on the electrocardiogram of the isolated perfused heart.
Am. Heart J. 45 : 855-863, 1953
- 140 - Cade J.F. J.
Lithium salts in the treatment of psychotic excitement.
Med. J. Aust. 36 : 349-352, 1949
- 141 - Cade J.F. J.
Med. J. Aust. Si. I. 878-881, 1964
- 142 - Cade J.F. J.
Med. J. of Australia A. : 195, 1964
- 143 - Cade J.F. J.
Lithium in psychiatry : historical origins and present position.
Aust. N.Z. J. Psychiat. 1 : 61-62, 1967
- 144 - Callaway C.L. Hendrie H.C. and Luby E.D.
Cutaneous conditions observed in patients during treatment with lithium
Am. J. Psychiat. 124 : 1124-1125, 1968
- 145 - Camien M.N. and Dunn M.S.
Potassium acetate inhibition of Lactobacillus casei and its reversal by lithium, sodium and fatty acids.
Proc. Soc. Exp. Biol. (N.Y.) 95 : 697-700, 1957
- 146 - Camien M.N. and Dunn M.S.
Lithium sodium and potassium in D-alpha-hydroxy-fatty acid metabolisms of Lactobacillus casei.
Science, 125 : 1149-1150, 1957

- 147 - Canzanelli A., Rogers G., and Rapport D.
Effects of inorganic ions on the respiration of braincortex
Am. J. Physiol., 135 : 309-315, 1941
- 148 - Carmeliet E.E.
Effect of lithium ions on the membrane potential in cardiac Purkinje and muscle fibres.
Arch. Int. Physiol., 70 : 296-297, 1962
- 149 - Carmeliet E.E.
Potassium, sodium and lithium transport in cardiac muscle
Arch. Int. Physiol., 70 : 422-423, 1962
- 150 - Carmeliet E.E.
Influence of lithium ions on the transmembrane potential and cation content of cardiac cells.
J. Gen. Physiol., 47 : 501-530, 1964
- 151 - Carmeliet E.E.
Invloed van Li-ionen of het celmembraan de hartzpier.
Verh. Vlaam Akad. Geneesk. Belg. 27 : 163-197, 1965
- 152 - Carrère J., and Pochard
Le citrate de lithium dans le traitement des syndromes d'excitation psychomotrice.
Ann. Med. Psychol., 112 : 567-572, 1954
- 153 - Cereijo-Santolo R.
Monovalent cations and mitochondrial ATPase activity
Canad. J. Biochem., 46 : 55-61, 1968
- 154 - Cerf J.
Rôle des modifications électrolytiques humorales dans la pathogénie de l'asthénie surrénoprive.
Cas du nerf périphérique.
J. Physiol. (Paris) 45 : 70-71, 1953
- 155 - Cerf J.
Relation entre l'effet dépolarisant du lithium et son action dépressive sur le nerf de grenouille.
Arch. Int. Pharmacodyn., 103 : 281-296, 1955
- 156 - Cerf J.
Etude des altérations fonctionnelles du nerf périphérique au cours de l'asthénie surrénoprive de la grenouille, leur déterminisme ionique.
Arch. Int. Physiol., 64 : 417-457, 1956

157 - Cerquiglioni S.

Modificazioni elettrocorticografiche idotte dall'applicazione di sali di litio sugli emisferi cerebrali di Colombo.

Boll. Soc. Ital. Biol. sper. 31 : 1286-1288, 1955

158 - Chase T.N., Katz R.I. and Kopin I.J.

Release of (^3H) serotonin from brain slices

J. Neurochem. 16 : 607-615, 1969

159 - Cherayil A., Kander J. and Lajtha A.

Cerebral amino acid transport invitro. IV. The effect of inhibitors on exit from brain slices.

J. Neurochem. 14 : 105-115, 1968

160 - Chevrement-Combaire S.

Action du lithium sur la croissance et la mitose dans les cultures de fibroblastes et myoblastes.

Arch. Biol. (Paris) 64 : 295-310, 1953

162 - Christensen H.N.

Possible role of chelation between alkali metals and pyrodoxal in biological transport.

Science 122 : 1087-1088, 1955

163 - Christodoulou G.N.

The use of lithium in psychiatry.

Hospital Medicine 2 : 1181-1184, 1968

164 - Citterio P. and Ranzi S.

Sostanze modificanti lo sviluppo embrionale e viscosita di soluzioni contenenti macromolecole.

Atti Accad. Nazion. Lincei, 3 : 150-155, 1947

165 - Clarkson T.W. and Rothstein A.

Transport of monovalent cations by the isolated small intestine of the rat.

Am. J. Physiol. 199 : 898-906, 1960

166 - Clausen J. and Formby B.

Effect of noradrenaline on phosphatase activity in synaptic membrane of the rat brain.

Nature (Lond.) 213 : 389-390, 1967

167 - Clausen T.

The relationship between the transport of glucose and cations across cell membranes in isolated tissues. III. Effect of Na^+ and hyperosmolarity on glucose metabolism and insulin responsiveness in isolated rat hemidiaphragm.

Biochim. Biophys. Acta (Amst.) 150 : 56-65, 1968

168 - Clausen T.

The relationship between the transport of glucose and cations across cell membranes in isolated tissues. IV. The insulin like effect of Li^+
 Biochim. Biophys. Acta (Amst.) 150 : 66-72, 1968

169 - Cleaveland S.A.

A case of poisoning by lithium presenting some new features
 J. Am. Med. Ass. 60 : 722, 1913

170 - Coats D.A., Trautner E.M. and Gershon S.

The treatment of lithium poisoning.
 Aust. Ann. Med. 6 : 11-15, 1957

171 - Colbert E.G.

Lithium salts
 J. Am. Med. Ass. 176 : 744, 1961

172 - Colburn R.W., Goodwin F.G., Bunney W.E. Jr. and Davis J.M.

Effect of lithium on the uptake of noradrenaline by synaptosomes.
 Nature (Lond.) 215 - 1395-1397, 1967

173 - Cole J.O.

Lithium carbonate : some recommendations.
 Am. J. Psychiat. 125 : 556-557, 1968

174 - Cole J.O.

Problems facing the investigator. In Efron D.H. Cole J.O., Levine J. and Wittenborn J.R. (eds.) : psychopharmacology. A review of Progress 1957-1967. PHS Publication n° 1836, U.S. Government Printing Office : Washington 1968, pp.285-291

175 - Cole J.O.

Grand mal seizures with lithium treatment. Reply to R.N. Wharton.
 Am. J. Psychiat. 125 : 1446-1447, 1969

176 - Condouris G.A.

Conduction block by cocaine in sodium-depleted nerves with activity maintained by lithium, hydrazinium or guanidinium ions.
 J. Pharmacol. Exp. Ther. 141 : 253-259, 1963

177 - Conway E.J.

Evidence for a redox pump in the active transport of cations.
 Int. Rev. Cytol. 4 : 377-396, 1955

178 - Conway E.J. and Duggan R.

A cation carrier in the yeast cell wall.
 Biochem. J. 69 : 265-274, 1958

- 179 - Conway E.,J. and Gaffney H.,M.
The further preparation of inorganic cationic yeasts and some of their chief properties.
Biochem. J. 101 : 385-391, 1966
- 180 - T.,B. Cooper, F.,I.,M.,L.,T. and G.,M. Sympton M.,B., Ch., B.
Preliminary report of a longitudinal study on the effects of lithium on iodine metabolism.
Current therapeutic Research. Vol. 11, n°10, Oct. 1969
- 181 - Coppen A.
Total exchangeable sodium in depressive illness.
Brit. Med. J. 1 : 295-298, 1962
- 182 - Coppen A. and Shaw D.,M.
Mineral metabolism in Melancholia.
Brit. Med. J. 2 : 1439-1444, dec. 7 : 1963
- 183 - Coppen A., Malleson A. and Shaw D.,M.
Effects of lithium carbonate on electrolyte distribution in man.
Lancet I : 682-683, 1965
- 184 - Coppen A.
The biochemistry of affective disorders
Brit. J. Psychiat. 113 : 1237-1264, 1967
- 185 - Coppen A. and Shaw D.,M.
The distribution of electrolytes and water in patients after taking lithium carbonate.
Lancet II : 805-806, 1967
- 186 - Corcoran A.,C., Taylor R.,D. and Page L.,H.
Lithium poisoning from the use of salt substitutes.
J. Am. Med. Assoc. 139 : 685-688, 1949
- 187 - Cordisco E.,M., Kosti H., Vance J.,W. and Golden L.,N.
Pulmonary edema of noncardiac origin.
Arch. Environn. Hlth. 11 : 588-596, 1965
- 188 - Corrodi H., Fuxe K., Hökfelt T. and Schou M.
The effect of lithium on cerebral monoamine neurons.
Psychopharmacologia (Berl.) 11 : 345-353, 1967
- 189 - Cort J.,H. and Kleinzeller A.
Transport of alkali cations by kidney cortex slices.
Biochem. Biophys. Acta (Amst.) 23 : 321-326, 1957

- 190 - Court J.H.
Manic-depressive psychosis : an alternative conceptual model.
Brit. J. Psychiat. 114 : 1523-1530, 1968
- 191 - Court J.H.
Manic-depressive psychosis.
Brit. J. Psychiat. 115 : 372-373, 1969
- 192 - Courvoisier S.
Some aspects of the pharmacology of chlorpromazine.
J. Clin. Exp. Psychopath. 1956, 17 : 25-37
- 193 - Crammer J.L.
Periodic psychoses
Brit. Med. J. : 545-1959
- 194 - Crammer J.L.
Practical treatment in psychiatry.
Black-well : Oxford and Edinburgh 1969, pp.90-92, 147-148
- 195 - Creson D.L., Barratt E.S., Russell G.V. and Schlagenhauf G.K.
The effect of lithium chloride on amygdalafrontal cortex evoked potentials.
Tex. Rep. Biol. Med. 25 : 374-379, 1967
- 196 - Dally P.
Chemotherapy of psychiatric disorders.
Logos Press : London 1967
- 197 - Daniels A.L.
The influence of lithium and atophan on the uric acid excretion of a gouty patient.
Arch. Intern. Med. 13 : 480-484, 1914
- 198 - Daumézon G., Guibert M. et Chanoit P.
Un cas d'intoxication grave par le lithium.
Ann. Med. Psychol. 113 : 673-679, 1955
- 199 - Da Vanzo P.J., Perkinson E., Ruckart R. and Ward J.
Pharmacological and biochemical comparison of lithium and reference antidepressants.
Pharmacologist 10 : 168, 1968
- 200 - Davenport V.D.
Distribution of parenterally administered lithium in plasma, brain and muscle of rats.
Am. J. Physiol. 163 : 633-641, 1950

- 201 - Davis J.M., Goodwin F.K., Bunney W.E., Jr., Murphy D.L. and Colburn R.W.
Effects of ion on uptake of norepinephrine by synaptosomes.
Pharmacologist 9 : 184, 1967
- 202 - Davis J.M., Barlett E. and Termini B.A.
Overdosage of psychotropic drugs : A review. Part II : antidepressants
and other psychotropic agents.
Dis. Nerv. Syst. 29 : 246-256, 1968
- 203 - Delga J., Cariou J. and Olive G.
Sur l'antagonisme entre les ions lithium et des anticholine - estérasiques
C.R. Soc. Biol. (Paris) 153 : 284-285, 1959
- 204 - Delgado J.M.R. and Defeudis F.V.
Effects of lithium injections into the amygdala and hippocampus of
Awake Monkeys.
Exp. Neurol. 1969, 25, 255.
- 205 - Dent J.N. and Sheppard C.W.
The distribution of lithium in amphibian gastrulae autoradiographi-
cally demonstrated.
J. Exp. Zool. 135 : 587-598, 1957
- 206 - Depisch F.
Ueber eine neue Behandlungsmethode des Diabetes mellitus und
verwandter stoffwechselstörungen.
Wien Klin. Wschr. 37 : 1216, 1924
- 207 - Deschamps et Denis
Premiers résultats du traitement des états d'excitation maniaque par les
sels de lithium.
Avenir Med. (Lyon) 49 : 152-157, 1952
- 208 - Desgrez A. et Meunier J.
Sur l'incinération des matières organiques en vue de l'analyse des
éléments minéraux qu'elles contiennent, application à l'analyse du sang.
C.R. Acad. Sci. (Paris) 171 : 179-182, 1920
- 209 - Desgrez A. et Meunier J.
Sur les éléments minéraux du sang.
C.R. Acad. Sci. (Paris) 176 : 608-611, 1923
- 210 - Desgrez A. et Meunier J;
Sur les éléments minéraux à l'oxyhéoglobine du sang de cheval.
C.R. Acad. Sci (Paris) 181 : 1029-1031, 1925

- 211 - Desgrez A., et Meunier J.
 Sur la présence du lithium et du stronium dans les dents et dans les os humains et sur leur état chimique.
 C.R. Acad. Sci (Paris) 185 : 160-163, 1927
- 212 - Deshaies G., Doutriaux D., et Landry M.
 Traitement d'une manie chronique.
 Ann. Med. Psychol. 114 : 117-120, 1956
- 213 - Despinoy M., et Romeuf J. de
 Emploi des sels de lithium en thérapeutique psychiatrique
 C.R. Congr. Neurol. Alién. pp;509-515, 1951
- 214 - Dewhurst W.G.
 Methysergide in mania.
 Lancet I : 624-625, 1969
- 215 - Dews P.B.
 The measurement of the influence of drugs on voluntary activity in mice.
 Brit. J. Pharmacol. 1953, 8 : 46-48
- 216 - Dickens F., and Greville G.D.
 The metabolism of normal and tumour tissue.
 Neutral salt effects.
 Biochem. J. 29 : 1468-1483, 1935
- 217 - Diding N., Ottosson J.O., and Schou M.
 Lithium in psychiatry. Proceedings of a symposium in Lidingö,
 Sweden, March 22, 1968, Acta Psychiat. Scand. Suppl. 207, 1969
- 218 - Ditterich L.
 Nutzen des kohlensauren Lithium gegen Gicht und harnsauren Nierengries.
 Blatt. Heilwiss I., 1 : 3, 1870
- 219 - Doerr P., and Stamm D.
 Flammenphotometrische Lithiumbestimmung im Serum
 Klin. Chemie 6 : 178-182, 1968
- 220 - Dollander A., and Brouant J.F.
 Action du Cl Li et d'autres substances chimiques sur la réaction
 des mélanocytes à l'adrénaline et à l'interméline.
 C.R. Soc. Biol. (Paris) 149 : 1455-1457, 1955
- 221 - Dollander A., and Losseroy J.
 Action du Cl Li et d'autres substances chimiques sur la motilité des
 cils vibratiles.
 C.R. Soc. Biol. (Paris) 149 : 1006-1008, 1955

- 222 - Dostal F.A. and Crout J.R.
Rôle of inorganic ions in the uptake process for 1-H³ norepinephrine (1-H³-NE).
Pharmacologist 9 : 210, 1967
- 223 - Drea W.F.
Spectrum analysis of dental tissues for "trace" elements
J. Dent. Res. 15 : 403-406, 1936
- 224 - Duc N. et Maurel H.
Le traitement des états d'agitation psycho-motrice par le lithium.
Concours Med. 75 : 1817-1820, 1953
- 225 - Dulière W.
Le lithium dans le liquide de perfusion du coeur de grenouille.
C.R. Soc. Biol. (Paris) 97 : 193-196, 1927
- 226 - Dulière W.
L'irritabilité du coeur de grenouille sous l'influence du chlorure de lithium
C.R. Soc. Biol. (Paris) 97 : 1833-1836, 1927
- 227 - Dumesnil E.
Sur un dérivé soluble de la théobromine : la théobromine lithique.
J. Pharm. Chim. (Paris) 23 : 326-328, 1906
- 228 - Dunham N.W., Miya R.S.
A note on a simple apparatus for detecting neurological deficit in rats and mice.
J. Amer. Pharm. Ass. 1957, 46, 208-209.
- 229 - Duvauchelle R.
Rol del ion litio sobre et desarrollo de blastodiscos de embriones de pollo cultivados "in vitro"
Biological (Santiago) 39 : 56-57, 1966
- 230 - Dyson W.L. and Mendels J.
Lithium and depression
Curr. Ther. Res. 10 : 601-608, 1968
- 231 - Dyson W.L. and Mendelson M.
Recurrent depressions and the lithium ion.
Am. J. Psychiat. 125 : 544-548, 1968
- 232 - Edgell P.G., Peterfy G., Pinter E.J.
Lithium toxicity.
The Lancet 415-416, 1970

233 - Edison T.A.

An account of some experiments upon the application of electrical endosmose to the treatment of gouty concretions.

Verh. X. Int. Med. Congr. 4 : 1-4, 1892

234 - Eisenman G.

On the elementary atomic origin of equilibrium ionic specificity. In Kleinzeller A., and Kotyk A. (ed.) : membrane transport and metabolism. Academic Press : London and New-York 1961, pp.163-179

235 - Eisenman G.

The influence of Na, K, Li, Rb, and Cs on cellular potentials and related phenomena.

Bol. Inst. Estud. Med. Biol. (Mex) 21 : 155-183, 1963

236 - Engelhardt A.

Lithium als Pharmakon.

Aerztl. Forsch 16 : 323-330, 1962

237 - Epstein R., Grant L., Herjanic M. and Winokur G.

Urinary excretion of lithium in mania.

J. Am. Med. Assoc. 192, 409, 1965

238 - Evans H.J. and Sorger G.J.

Role of mineral elements with emphasis on the univalent cations.

Ann. Rev. Plant. Physiol. 17 : 47-76, 1966

239 - Everett G.A. and Holley R.W.

Effect of mineral on amino acid incorporation by a rat liver preparation.

Biochim. Biophys. Acta (Amst) 46 : 390-391, 1961

240 - P. Etevenon, B. Fraisse, G. Guillon, G. Breteau et J.R. Boissier

Modifications de l'électrogénèse du rat et variations des taux cérébraux de lithium, sodium, potassium, après administration chronique de chlorure de lithium. Unité de Recherches de Neuro-psychopharmacologie de l'INSERM, Paris, France (à paraître)

241 - Fann W.E., Asher H., and Luton F.H.

Use of lithium in Mania

Dis. Nerv. Syst. 1969, 30, 605

242 - Faust R.G.

The effect of anoxia and lithium ions on the absorption of D-glucose by the rat jejunum in vitro.

Biochem. Biophys. Acta (Amst.) 60 : 604-614, 1962

- 243 - Faust R.G., Hollifield J.W. and Leadbetter M.G.
D-xylose : Active intestinal transport in a sodium ion substituted lithium medium.
Nature (Lond.) 215 : 1297-1298, 1967
- 244 - Ficq A.
Autoradiographie par neutrons. Dosage du lithium dans les embryons d'amphibiens.
C.R. Acad. Sci. (Paris) 233 : 1684-1685, 1951
- 245 - Ficq A. and Shugar D.
Le dosage et la détection du lithium dans les embryons de batraciens traités par le chlorure de lithium.
Arch. Int. Physiol. 60 : 188-1952
- 246 - Fieve R.R. and Platman S.R.
Prophylactic lithium ?
Lancet II : 830, 1968
- 247 - Fieve R.R. and Platman S.R.
Lithium and thyroid function in manic-depressive psychosis
Am. J. Psychiat. 125 : 527-430, 1968
- 248 - Fieve R.R., Platman S.R. and Plutchik R.R.
The use of lithium in affective disorders. I. Acute endogenous depression.
Am. J. Psychiat. 125 : 487-491, 1968
- 249 - Fieve R.R., Platman S.R. and Plutchik R.R.
The use of lithium in affective disorders : II. Prophylaxis of depression in chronic recurrent affective disorder.
Am. J. Psychiat. 125 : 492-498, 1968
- 250 - Fieve, R.R. and Platman S.R.
Follow-up studies of lithium and thyroid function in manic-depressive illness.
Am. J. Psychiat. 125 : 1443-1445, 1969
- 251 - Fieve R.R. and Platman S.R.
Lithium and thyroid function. Reply to G.M. Simpson and T.B. Cooper
J. Am. Med. Assoc. 125 : 1132-1133, 1969
- 252 - Finkelstein A.
Lithium induced oscillations of potential and resistance in isolated frog skin.
J. Gen. Physiol. 44 : 1165-1176, 1961

- 253 - Fishman M.J.
The use of atomic absorption for analysis of natural waters.
Atomic Absorption Newsletter 5 : 102-106, 1966
- 254 - Flynn F. And Maizels M.
Cation control in human erythrocytes.
J. Physiol. (Lond.) 110 : 301-318, 1949
- 255 - Forssman H. and Walinder J.
Lithium treatment on atypical indication.
Acta Psychiat. Scand. suppl. 207 : 34-40, 1969
- 256 - Foulks J., Mudge G.H. and Gilman A.
Renal excretion of cation in the dog during infusion of isotonic solutions of lithium chloride.
Am. J. Physiol. 168, : 642-649, 1952
- 257 - Fox H.M. and Ramage H. .
A spectrographic analysis of animal tissues.
Proc. Roy? Soc. B., 108 : 157-173, 1931
- 258 - Fox M., Thier S., Rosenberg L. and Segal S.
Ionic requirements for amino acid transport in the rat kidney cortex slice.
I. Influence of extracellular ions.
Biochim. Biophys. Acta (Amst) 79 : 167-176, 1964
- 259 - Fratanoni J.C. and Askari A.
Effect of univalent cations on the adenosinetriphosphatases of a skeletal muscle microsomal preparation.
Biochim Biophys. Acta (Amst.) 99 : 259-269, 1965
- 260 - Freeman S.E.
Ionic influences on succinylcholine blockade of the mammalian neuromuscular junction.
Brit. J. Pharmacol. 32 : 546-566, 1968
- 261 - Fregly M.J.
Specificity of the sodium chloride appetite of adrenalectomized rats; substitution of lithium chloride for sodium chloride.
Am. J. Physiol. 195 : 645-653; 1958
- 262 - Freund H.J.
Die Beeinflussung der bioelektrischen und mechanischen Aktivität des Säugetiermyokards bei stufenweisem Ersatz von extracellulärem Na⁺ durch Li⁺
Pflügers Arch. Ges. Physiol. 296,234-238, 1967

- 263 - Fries H.
Expérience with lithium carbonate treatment at a psychiatric department in the period 1964-67.
Acta Psychiat. Scand. suppl. 207 : 41-43, 1969
- 264 - Frommel E., Herschberg A.D. and Piquet J.
Effets des ions inorganiques sur l'activité de la cholinestérase sérique.
I. Etudes in vitro sur le sérum de cheval.
Helv. Physiol. Pharmacol. Acta 2 : 169-191, 1944
- 265 - Frommel E., Herschberg A.D. and Piquet J.
Effets des ions inorganiques sur l'activité de la cholinestérase sérique.
II. Etudes in vivo sur le cobaye
Helv. Physiol. Pharmacol. Acta 2 : 193-201, 1944
- 266 - Frommer E.A.,
Depressive illness in childhood.
In Coppen A. and Walk A. (ed.) Recent developments in affective disorders. Headley : London 1968, pp.117-136
- 267 - Fruentova T.A.
Titre original en Russe : Effets des sels sur l'activité de la cholinestérase sérique.
Biokhimiia 32 : 341-346, 1967
- 268 - Furlong F.W. and Luby E.D.
Lithium in the control of mania.
Int. J. Neuropsychiat. 3 : 348-353, 1967
- 269 - Furlong F.W., Hendrie H. and Luby E.D.
A two-year clinical experience with lithium.
Canad. Psychiat. ass. J. 13 : 489-498, 1968
- 270 - Furukawa T. and Hanawa I.
Effects of some common cations on electroretinogram of the toad.
Japan J. Physiol. 50 : 423, 1955
- 271 - Gainer H., and Grundfest H.
Permeability of alkali metal cations in lobster muscle. A comparison of electrophysiological and osmotic analyses.
J. Gen. Physiol. 51 : 399-425, 1968
- 272 - Gallego A. and Lorente de No, R.
On the effect of several monovalent ions upon frog nerve.
J. Cell. Comp. Physiol. 29 : 189-206, 1947

273 - Gallego A., and Lorente de No R.

On the effect of ammonium and lithium ions upon frog nerve deprived of sodium.

J. Gen. Physiol. 35 : 227-244, 1952

274 - Gardner D.R., and Kerkut G.A.

A comparison of the effects of sodium and lithium ions on action potentials from *Helix aspersa* neurones.

Comp. Biochem. Physiol. 25 : 33-48, 1968

275 - Garrod A.B.

Gout and rheumatic gout.

Walton and Maberly, London 1859

276 - Gartside I.B., Lippold O.C.J. and Meldrum B.S.

The evoked cortical somatosensory response in normal man and its modification by oral lithium carbonate.

Electroenceph. Clin. Neurophysiol. 20 : 382-390, 1966

277 - Gati T., Bach I., Selmeçi L. and Sos J.

Herbeiführung von Hypertonie mit Lithium bei Ratten.

Z. Kreisl-Forsch, 51 : 1151-1155, 1962

278 - Gear A.R., and Lehninger A.L.

Rapid respiration-independent binding of alkali metal cation by rat liver mitochondria

J. Biol. Chem. 243, 3953-3962, 1968

279 - Gear A.R., and Lehninger A.L.

Respiration-independent displacement of protons from external anionic groups of mitochondria by alkali metal cations.

Biochem. Biophys. Res. Commun. 28 : 840-844, 1967

280 - Gellhorn E.

Beiträge zur vergleichenden Physiologie der Spermatozoen. II. Weitere studien über Salzwirkungen.

Pflügers Arch. Ges. Physiol. 193 : 555-575, 1922

281 - Genyk S.N.

Titre original en russe : Sur le contenu en sodium, potassium et lithium chez des patients avec des affections chirurgicales différentes.

Klin. Chir. (Moskva) 6 : 40-44, 1966

282 - Geoghegan J.J.

The "shocker therapies" at the ontario hospital,

London. Canad. Med. Ass. J. 56 15-24, 1947

- 283 - Gerest F. and Maisonneuve
Le traitement de l'accès maniaque.
Lyon Med. 191 : 3-15, 1954
- 284 - Gerle B.
Psykosier (Psychoses)
In Psykofarmaka Leo : Helsingborg 1967, pp.169-185
- 285 - Gershon S. and Trautner E.M.
The treatment of shock-dependensy by pharmacological agents.
Med. J. Aust. 43 : 783-787, 1956
- 286 - Gershon S. .
A physiological and pharmacological study of succinate and lithium salts
(with special reference to uses in clinical and experimental psychiatry).
Melbourne University Press : Melbourne 1957
- 287 - Gershon S. and Yuwiler A.
Lithium ion : A specific psychopharmacological approach to the
treatment of mania.
J. Neuropsychiat. 1 : 229-241, 1960
- 288 - Gershon S.
Use of lithium salts in psychiatric disorders.
Dis. Nerv. Syst. 29 : 51-55, 1968
- 289 - Gershon S.
The possible thymoleptic effect of the lithium ion.
Am. J. Psychiat. 124 : 1452-1456, 1968
- 290 - Geyer R.P., Bowie E.J. and Bates J.C.
Effect of pyruvate on octanoate metabolism as influenced by potassium
and lithium.
J. Biol. Chem. 203 : 625-628, 1953
- 291 - Geyer R.P., Meadows M.F., Marshall L.D. and Gongaware M.S.
The influence of sodium, potassium, and lithium on fatty acid metabolism.
J. Biol. Chem. 205 : 81-85, 1953
- 292 - Ghosh, M., and Straub R.W.
The effect of lithium ions on the post-tetanic potentiation of neuro-
muscular transmission.
Experientia 23 : 255-256, 1967
- 293 - Giacobini E.
The effect of lithium on the nerve cell.
Acta Psychiat. Scand. Suppl. 207 : 85-89, 1969

- 294 - Gibb G.D.
Note on the action of the bromides of lithium zinc and lead.
Rep. 35 th meet. Brit. Assoc. Adv. Sci. Sept. 1864, Transact. p.123, London 1865
- 295 - Gillary H.L.
Stimulation of the salt receptor of the blowfly. III. The alkali halides
J. Gen. Physiol. 50 : 359-368, 1966
- 296 - Gilman H. and Eisch J.J.
Lithium
Sci. American 208 : 88-102, 1963
- 297 - Giustino P.
II. Citrato di litio nel trattamento degli stati di eccitazione psicotica.
Riv. Psychiat. (Pesaro) 79 : 309-311, 1953
- 298 - Gjessing L.R.
Lithium citrate loading of a patient with periodic catatonia.
Acta Psychiat. Scand. 43 : 372-375, 1967
- 299 - Gjessing L.R.
Kontroll av litiumbehandling ved mani og manisk-depressiv psykose.
T. Norske Lægeforen 87 : 1612-1613, 1967
- 300 - Glesinger B.
Evaluation of lithium in treatment of psychotic excitement.
Med. J. Aust. 41 : 277-283. 1954
- 301 - Gmelin
Lithium. Gmelins Handbuch der anorganischen chemie
Ed; 8 (1927), System Nummer 20 : Berlin : Verlag Chemie.
- 302 - Gmelin
Lithium. Gmelins Handbuch der anorganischen chemie.
ed. 8 (1960) Ergänzungsband, System-Nummer 20. Weinheim :
Verlag chemie.
- 303 - Gonzales R. and Lauter H.
Zur Therapie manisch-depressiver Psychosen mit lithiumsalsen.
Nervenarzt 39 : 11-16, 1968
- 304 - Good C.A.
An experimental study of lithium.
Am. J. Med. Sci. 125 : 273-284, 1903

- 305 - Goodwin F.K., Murphy D.L. and Bunney W.E. Jr.
Lithium-carbonate treatment in depression and mania.
Arch. Gen. Psychiat. 1969, 21, 486
- 306 - Gottfries C.G.
The effect of lithium salts on various kinds of psychiatric disorders.
Acta Psychiat. Scand. Suppl. 203 : 157-167, 1968
- 307 - Graham H.T.
Modification of nerve after-potential and refractory period by changes of ionic environment : New cases of physiological antagonism between univalent and bivalent cations.
Amer. J. Physiol. 104 : 216-234, 1933
- 308 - Greenfield I., Zuger M., Bleak R.M. and Bakal S.F.
Lithium chloride intoxications
N.Y. St.J.Med. 50 : 459-460, 1950
- 309 - Greenspan K.
Clinical pharmacology and pending biochemical questions of lithium therapy
Dis. Nerv. Syst. 29 : 178-181, 1968
- 310 - Greenspan K., Green R. and Durell J.
Rétention and distribution patterns of lithium, a pharmacological tool in studying the pathophysiology of manic-depressive psychosis
Am. J. Psychiat. 125 : 512-519, 1968
- 311 - Greenspan K., Goodwin F.K., Bunney W.E. Jr, and Durell J.
Lithium ion retention and distribution
Arch. Gen. Psychiat. 19 : 664-673, 1968
- 312 - Grimes B.P. and Long R.F.
Lithium carbonate therapy.
Am. J. Psychiat. 125 : 853, 1968
- 313 - Grof P. and Zvolsky P.
Soucasna a problematika lecby lithiovymi solemi v psychiatrii.
CS. Psychiat. 64 ; 124-131, 1968
- 314 - Grof P., Vinar O., Grofova E. and Zvolsky P.
Prophylaktische Wirkung von Lithium bei oft rezidivierenden affektiven Erkrankungen.
Arzneimittel-Forsch. 19 : 454-455, 1969

315 - Grof P.

Preliminary experiences with the prophylactic use of lithium against recurrent endogenous depressions. Paper read at the first Zentraleuropäische Pharmako-psychiatrische Symposium. Oct. 1967

316 - Gromska J.

Leczenie stanów maniakalnych solami litu.
Neurol. Neurochir. Psychiat. Pol. 12 : 575-581, 1962

317 - Guillermin H., Renard P. et Moreau J.

Sur l'emploi des sels de lithium dans les états d'excitation.
Rev. Neuropsychiat. Ouest 10 (24), 37 mai 1969

318 - Haastrup S., Riberg J., and Larsen B.

Lithium as a prophylactic.
Acta Psychiat. Scand. Suppl. 203 : 169-171, 1968

319 - Haekspill L.

Traité de chimie minérale.
Tome VI, p.1 à 7, Paris, Masson ed.

320 - Hall C.E., Ware R.W., Cross E. and Hall O.

Hypertensive vascular disease in DCA treated rats given sodium or lithium supplement.
Am. J. Physiol. 200 : 637-641, 1961

321 - Hall C.E. and Hall O.

Some observations on the rôle of added supplements of sodium and lithium in the pathophysiology of corticoid and metacorticoid hypertension in the rat.
Am. J. Cardiol. 8 : 719-725, 1961

322 - Hanlon L.W., Romaine M., Golroy F.J. and Deitrick J.E.

Lithium chloride as a substitute for sodium chloride in the diet.
J. Am. Med. Assoc. 139 : 688-692, 1949

323 - Hansen C.J., Retboll K. and Schou M.

Un published data (1958) concerning a double-blind trial on the therapeutic effect of lithium in depression.
Quoted in Schou M. Psychopharmacologia (Berl.) 1 : 65-78, 1959

324 - Hansen H.H. and Zerahn K.

Concentration of lithium sodium and potassium in epithelial cells of the isolated frog skin during active transport of lithium.
Acta. Physiol. Scand. 60 : 189-196, 1964

- 325 - Hansen J.L.
The measurement of serum and urine lithium by atomic absorption spectrophotometry.
Am. J. Med. Techn. 34 : 625-633, 1968
- 326 - Hanzlicek L.
Lithiové soli v psychiatrii. In : problémy psychiatrie v praxi a ve výzkumu.
Cz. Medical Press : Praha 1957, pp.60-61
- 327 - Harant H., Duc N., Caron et Maurel H.
Remarques sur la pharmacologie du lithium
Presse Méd. 61 : 713-1953
- 328 - Harriman A.E. and Kare M.R.
Preference for sodium chloride over lithium chloride by adrenalectomized rats.
Am. J. Physiol. 207 : 941-943, 1964
- 329 - Harriman A.E., Nance D.M. and Milner J.S.
Discrimination between equimolar NaCl and LiCl solutions by anosmic, adrenalectomized rats.
Physiol. Behavior, 3 : 887-889, 1968
- 330 - Harrington W.F. and Schellman, J.A.
The effect of concentrated solution of lithium bromide on the configuration of polypeptides and proteins.
C.R. Lab. Carlsberg, 30 : 167-181, 1957
- 331 - Harrison F.A., Hill K.J. and Mangan J.L.
Absorption and excretion of lithium and magnesium in the sheep
Biochem. J. 89, p.99-100, 1963
- 332 - Hartigan G.P.
The use of lithium saltz in affective disorders.
Brit. J. Psychiat. 109 : 810(814, 1963
- 333 - Haskovec L. and Rysanek K.
Die Wirking von Lithium auf den metabolismus der Katecholamine und Indolalkylamine beim Menschen.
Arzneimittel-Forsch, 19 : 426-427, 1969
- 334 - Hastrup J.
Experiments with lithium in chemotherapy of cancer
Acta Radiol. (Stockh. ° 56 : 124-128, 1961

- 335 - Hawkins J.B. and Dorken P.R.
Lithium
Lancet I : 829-840, 1969
- 336 - Hazard R., Boissier J.R. and Mouillé P.
Action du chlorure de lithium sur le coeur isolé de grenouille.
C.R. Soc. Biol. (Paris) 149 : 245-249, 1955
- 337 - Hazard R., Boissier J.R. and Mouillé P.
Influence du chlorure de lithium sur la toxicité de la digitaline chez le cobaye.
Arch. Int. Pharmacodyn. 130 : 413-416, 1961
- 338 - Heizmann A. and Klaus D.
Der Einfluss von Lithiumchlorid auf die Blutdruckwirkung von Renin,
Angiotensin und Noradrenalin bei Ratten.
Klin Wschr. 45 : 659-660, 1967
- 339 - Heizmann A. and Klaus D.
Der Einfluss von Lithiumchlorid auf die Blutdruckwirkung von Renin
Angiotensin und Noradrenalin bei Ratten
Verh. Deutsch. Ges. Inn. Med., 73 : 774-777, 1967
- 340 - Helm H.J. and Andriesse E.
The determination of lithium in serum during therapy with lithium salts.
Clin. Chim. Acta 6 : 747-748, 1961
- 341 - Herken H., Senft G. and Wilutzky H.
Die Retention der Lithium-Ionen bei Störungen des Salz und Wasserhaushaltes.
Arch. Exp. Path. Pharmac. 230 : 524-537, 1957
- 342 - Hermann E.
Ueber das Vorkommen von Lithium in menschlichen Organismus.
Pfügers Arch. Ges. Physiol. 109 : 26-50, 1905
- 343 - Hertrich O.
Differentialindikationen für psychosenspezifische Psychopharmaka. In
Bradley P.B., Flügel F. and Hoch P.H. (ed.) ; Neuro-Psychopharmacology vol. 3, Elsevier : Amsterdam and London and New York 1964 pp.391-393
- 344 - Hertz L. and Schou M.
Univalent cations and the respiration of brain-cortex slices.
Biochem. J. 85 : 93-104, 1962
- 345 - Hertz L., Clausen T. and Schou M.
Monovalent cations and the respiration of nervous tissue.
Int. Neurochem. Symp. on Enzymic Activity of the Central Nervous System. Abstr. pp.10-11, Göteborg 1962

- 346 - Heyerdahl, S.A.
Om den elektriske litionbehandling.
T. Norske Laegeforen. 19 : 238-247, and 315-318, 1899
- 347 - Hippius H.
Die Antidepressiva une ihre Indikationsgebiete
Ther. Umsch. 25 : 21-26, 1968
- 348 - Höber R.
Ueber den Einfluss neutralen Alkalisalze auf die Erregbarkeit und Färbbarkeit der peripheren Nervenfasern vom Frosch.
Zbl. Physiol. 19 : 390-392, 1905
- 349 - Höber R.
Die Einwirkung von Alkalisalzen auf das Flimmerepithel.
Biochem. Z., 17 : 518-542, 1909
- 350 - Höber R. and Strohe H.
Ueber den Einfluss von Salzen auf die elektrotonischen ströme, die Erregbarkeit und das Ruhepotential des nerven.
Pflügers Arch. Ges. Physiol. 222 : 71-88, 1929
- 351 - Hodges R.M.
Lithium carbonate
Am.J. Psychiat. 124 : 404, 1967
- 352 - Hofmann G. and Boleloucky-Bolen P.
Zur Lithiumbehandlung der chronischen Verlaufsformen des manisch-depressiven Krankheitsgeschehens.
Wien. Klin. Wschr., 80 : 846-849, 1968
- 353 - Hofmann G. and Bolen H.
Therapeiversuche bei chronischen Verlaufsformen des manisch-depressiven Krankheitsgeschehens (MDK).
Arzneimittel-Forsch : 19 : 455-456, 1969
- 354 - Horst W.D., Kopin I.J. and Ramey E.R.
Influence of sodium and calcium on norepinephrine uptake by isolated perfused rat hearts.
Am. J. Physiol. 215 : 817-822, 1968
- 355 - Houghton A.W. J.
... Prophylactic lithium
Lancet I : 1427-1428, 1968

- 356 - Hullin R.P., Mc Donald R. and Dransfield G.A.
Metabolic balance studies on the effect of lithium saltz in manic depressive psychosis. In Proc. IV World Congr. Psychiat. Excerpta Medica Foundation I.C.S. 150, 1968, pp.1900-1903
- 357 - Hullin R.P., Swinscoe J.C. Mc Donald R. and Dransfield G.A.
Metabolic balance studies on the effect of lithium saltz in manic-depressive psychosis.
Brit. J. Psychiat. 114 : 1561-1573, 1968
- 358 - Hullin R.P., Mc Donald R., Anderson W. Mc. C. and Geraghty S.M.J.
Prophylactic lithium,
Lancet I : 1155-1156, 1968
- 359 - Hullin R.P. and Johnson A.W.
Effect of lithium salts on uptake of I^{125} by rat thyrofd gland.
Life Sci. 1970, 9, 9-20
- 400 - Huxley A.F. and Stampfli R.
Effect of potassium and sodium on resting and action potentials of single myelinated nerve fibres.
J. Physiol, 112 : 496-508, 1951
- 401 - Ichioka M.
The effects of Na, Ca and Li upon threshold and "latency" at a node of Ranvier.
Jap. J. Physiol, 5 : 222-230, 1955-56
- 402 - Isaac S.
Ueber Lithzit bei Diabetes
Wien Klin. Wschr. 37 : 1263, 1924
- 403 - Isler H.
The acute effect of saltz on the urinary excretion of radioiodine in mice.
Endocrinology 64 : 769-774, 1959
- 404 - Israel P.S.
Ricerche sulla cronassia. III. Azione del litio sulla cronassia del preparato neuromuscolare di rane.
C.R. Acad. Lincei., Ser. 6, 11 : 498-500, 1930
- 405 - Itil, T., Gershlon S. and Sletten I.
Lithium effect of human electroencephalogram. (à paraftre)
- 406 - Jacobson J.E.
The hypomanic alert : A program designed for greater therapeutic control
Am. J. Psychiat. 122 : 295-299, 1965

- 407 - Jairala S.W., de
Effect of sodium potassium and lithium on the oxygen consumption of rat-kidney cortex.
Biochim. Biophys. Acta (Amst.) 79 : 205-208, 1964
- 408 - Jaramillo J. and Volle R.L.
Effect of lithium on ganglionic hyperpolarization and blockade by dimethylphenylpiperazinium.
J. Pharm. Exp. Ther. 164 : 166-175, 1968
- 409 - Jensen S.E., Amdisen A., Olsen T. and Schou M.
Jodstofskiftet under lithiumbehandling.
Ugeskr. Laeg. 130, 1518-1521, 1968
- 410 - Jentgens H.
Die Wirkung von Rb-, Cs-, NH- and Li-Salzen auf das Froschherz.
Pflügers
Arch. Ges. Physiol. 238, 555-566, 1937
- 411 - Johansen K.T. and Ulrich K.
Preliminary studies on the possible teratogenic effect of lithium.
Acta Psychiat. Scand. Suppl. 207 : 91-95, 1969
- 412 - Johnson G., Gershon S. and Hekimian L.J.
Controlled evaluation of lithium and chlorpromazine in the treatment of manic states : an interim report.
Comprehens. Psychiat. 9 : 563-573, 1968
- 413 - Jönsson B. and Sedvall G.
Praktiska synpunkter på insättning och kontroll av litiumbehandling.
Läkartidn, 64 : 68-73, 1967
- 414 - Julou L., Bardone M.C., Ducrot R., Laffargue B. et Loiseau G.
Comparaison des effets des neuroleptiques dans divers tests en administration unique et en administration répétée. Hypothèses sur la signification des tests utilisés, et leur valeur prévisionnelle.
Proc. Fifth Int. Congress Neuropsychopharmacology 1967, pp.293-303
Excerpta Medica Foundation.
- 415 - Kaji A. and Kaji H.
Specific interaction of s-RNA with polysomes : inhibition by LiCl
Biochim. Biophys. Acta (Amst.) 87 : 519-522, 1964
- 416 - Karliner W., Wehrheim, H.K.,
Maintenance convulsive treatments
Amer. J. Psychiat. 121 : 1113-1115, 1964

- 417 - Katz A.M.
Effects of alkali metal ions on the Mg^{++} - activated ATPase activity of reconstituted actomyosin.
Biochim. Biophys. Acta (Amst.) 162 : 79-85, 1968
- 418 - Katz R.I., Chase T.N. and Kopin I.J.
Evoked release of norepinephrine and serotonin from brain slices : inhibition by lithium.
Science 162 : 466-467, 1968
- 419 - Kennedy A.
The use of anti-depressive drugs.
J. Ment. Sci. 107 : 989-993, 1961
- 420 - Kent N.L. and McCance R.A.
The absorption and excretion of "minor" elements by man.
I. Silver, gold, lithium, boron and vanadium
Biochem. J. 35 : 837-844, 1941
- 421 - Kerry R.J.
Lithium, a special clinic ?
Brit. Med. J. 4 : 187, 1968
- 422 - Kerry R.J. and Owen G.
Lithium in manic-depressive illness.
Am. J. Psychiat. 124 : 1702-1705, 1968
- 423 - Keynes R.D. and Swan R.C.
The effect of external sodium concentration on the sodium fluxes in frog skeletal muscle.
J. Physiol. (Lond.) 147 : 591-625, 1959
- 424 - Keynes R.D. and Swan R.C.
The permeability of frog muscle fibres to lithium ions.
J. Physiol. (Lond.) 147 : 626-638, 1959
- 425 - Keynes R.D.
Exchange diffusion of sodium in frog muscle.
J. Physiol. (Lond.) 184 : 31 P, 32 P, 1966
- 426 - Keynes R.D. and Steinhardt R.A.
The components of the sodium efflux in frog muscle.
J. Physiol. (Lond.) 198, 581-599, 1968
- 427 - Kielholz P. and Poeldinger W.
Pharmacotherapy of endogenous depression.
Comprehens. Psychiat. 9 : 179-186, 1968

- 428 - Kim C.W.,
Effects of lithium ion on drug-induced sleep. IV. World Congr.
Psychiat. Abstr. p.256, Madrid 1966
- 429 - King L.J and Carl J.L.
Lithium ion effects on brain in vivo
Fed. Proc. 26 : 3104-1967
- 430 - King L.J., Carl J.L., Archer E.G. and Castellanet M.
Effects of lithium on brain energy reserves and cations in vivo.
J. Pharmacol. exp. Ther. 1969, 168, 163
- 431 - Kingstone E.
The lithium treatment of hypomanic and manic states.
Comprehens. Psychiat. 1 : 317-320, 1960
- 432 - Klein
Clinical and biochemical investigations
In a M.D. With short cycles.
J. Ment. Sci. 96 : 293-297, 1950
- 433 - Kline N.S.
Lithium comes into its own
Am. J. Psychiat. 125 : 558-560, 1968
- 434 - Kline N.S.
Need for careful evaluation of lithium. Reply to B. Blackwell
J. Am. Med. Ass. 125 : 1131-1132, 1969
- 435 - Kline N.S.
Depression : its Diagnosis and Treatment. The history of lithium usage in
Psychiatry. In Freyhan F.A., Petrillovitch N. and Pichot P. (ed.)
Modern Problems of Pharmacopsychiatry vol. 3, Karger : Basel 1969, p.1-90
- 436 - Klingman J.D.
Effects of lithium ions on the rat superior cervical ganglion.
Life Sci. 5 : 365-373, 1966
- 437 - Klingman J.D.
Ionic influences on rat superior cervical ganglion phospholipid metabolism.
Life Sci. 5 : 1397-1407, 1966
- 438 - Koch H.J., and Evans J.
On the influence of lithium on the uptake of sodium and potassium by
the crab *Eriocheir Sinensis* (M. Edw.)
Meded. Vlaamse Acad. Kl. 18 : n°6, 1956

- 439 - Kolb L.C.,
Noyes Modern clinical Psychiatry, ed. 7, W.B. Saunders : Philadelphia and London and Toronto 1968, p.353
- 440 - Kolipinski L.
Note on some toxic effects from the use of citrate of lithium tablets
Maryland Med. J., 40 : 4-5, 1898-1899
- 441 - Kollwitz A.A.
Zur Therapeutischen Verwendbarkeit von Lithiumsalzen beim Harnsäuresteinleiden.
Der Urologe, 3 : 360-363, 1964
- 442 - Komissarova R.A.
Titre en Russe : Contribution à l'étude de l'action sédatrice du carbonate de lithium.
Zh. Nevropat. Psikhiat., 66 : 917-921, 1966
- 443 - Komissarova R.A.
Titre en Russe : Contenu du G.A.B.A. dans le cerveau sous l'effet du carbonate de lithium et de l'aminasine.
Ukr. Biokhim. Zh., 38 : 59-61, 1966
- 444 - Korff R.W. von
The effects of alkali metal ions on the acetate activating enzyme system.
J. Biol. Chem., 203 : 265-271, 1953
- 445 - Korff R.W. von
The effect of alkali metal ions on acetate activation by an enzyme from heart muscle.
J. Lancet 73 : 196-197, 1953
- 446 - Krall A.R.
Potassium and sodium-like effects of lithium on brain mitochondrial phosphorylation.
Life Sci., 6 : 1339-1344, 1967
- 447 - Kremnyeva G.Y.
Titre original en Russe : Effet du chlorure de lithium sur certains éléments du métabolisme azoté des muscles squelettiques.
Ukr. Biokhim. Zh., 35 : 43-47, 1963
- 448 - Krevelen D.A. van, and Voorst J.A. van
Lithium in der Behandlung einer Psychose unklarer Genese bei einem Jugendlichen. Z. Kinderpsychiat., 26 : 148-152, 1959

- 449 - Kruh/ffer P., Thaysen J.H. and Thorn N.A.
The alkali metals in the organism. In the Alkali metal ions in Biology.
Handbuch der experimentallen Pharmakologie, vol. 13, Springer,
Berlin 1960, pp.196-538
- 450 - Krumhoff E.
Experimentelle Beiträge zur Wirkung des lithium.
Thesis, Eisenach 1884
- 451 - Kusnetzow A.J.
Ueber die Wirkung der Salze der Alkalien und alkalischen Erden auf
die Sekretion der Nebenniere
Z. Ges. Exp. Med., 48 : 671-678, 1926
- 452 - Lader M.H.
Prophylactic lithium
Lancet II, 103, 1968
- 453 - Ladisich W., Steinhauff N., and Matussek M.
Chronic administration of electro convulsive shock and norepinephrine
metabolism in the Rat brain. II. 7-H3NE metabolism after intracisternal
injection with and without the influence of drugs in different brain regions,
and bu 7-H3NE uptake in vitro.
Psychopharmacologia 1969, 15 : 296-304
- 454 - Lafon R., Duc N., and Maurel H.
Traitement des états d'excitation psycho-motrice par le carbonate
de lithium.
Presse Med. 61 : 713, 1953
- 455 - Lang W., and Herrmann R.
Eine Methode zur flammenspektrophotometrischen Lithiumbestimmung
im Serum.
Z. Ges. Exp. Med., 139 : 200-212, 1965
- 456 - Lange C.
Bidrag til Urinsyrediatesens
Klinik. Hospitalstidende 5 : 1-15, 21-38, 45-63, and 69-93, 1897
- 457 - Lange F.
De vigtigste Sindssygdomsgrupper.
Gyldendal : Copenhagen 1894, pp.294-300

- 458 - Langecker H. and Clerc E.
Die Verteilung von CNS^- , $\text{S}_2\text{O}_3^{--}$, und Li^+ auf die Phasen des Blutes
Liquor, Kammerwasser und Perikardflüssigkeit beim neierenlosen Hund.
Arch. Exp. Path. Pharmac. 226, 417-423, 1955
- 459 - Laznitski A.
Ueber den Einfluss der Kationen auf das Gärvermögen der tumorzelle.
4. Mitteilung : Lithium.
Biochem. Z., 264 : 292-301, 1933
- 460 - Laurell B. and Ottosson J.O.
Prophylactic lithium
Lancet II : 1245-0246, 1968
- 461 - Lauter H.
Lithiumbehandlung manisch-depressiver Psychosen.
Med. Klin. 64 : 348-351, 1969
- 462 - Leal R.S.
The influence of lithium on cholesterol synthesis in liver.
Rev. Prot. Quim. 5 : 157, 1963
- 463 - Leal R.S.
Effects of alkali-metal ions on phospholipid and triglyceride synthesis in
rat-liver slices.
J. Lipid Res. 6 : 80-83, 1965
- 464 - Leal R.S.
Comparison of the effects exerted by lithium ion on the incorporations of
acetate-1- ^{14}C and mevalonic acid-2- ^{14}C into liver cholesterol.
Rev. Port. Quim. 8 : 216-218, 1966
- 465 - Leal R.S. and Lyra M.L.M.
Ability of some univalent cations to alter the rate of acetate utilization
by rat liver.
Arch. Port Sci. Biol. 16 : 5-20, 1967
- 466 - Leal R.S. and Lyra M.L.M.
Suppression of hepatic cholesterogenesis in the rat by lithium ion.
Canad. J. Biochem. 46 : 135-139, 1968
- 467 - Leb D.E., Hoshiko T., and Lindley B.D.
Effects of alkali metal cations on the potential across toad and bullfrog
urinary bladder.
J. Gen. Physiol. 48 : 527-540, 1965

- 468 - Lee K.S., Tanaka K. and Yu D.H.
Studies on the adenosine triphosphatase, calcium uptake and relaxing activity of the microsomal granules from skeletal muscle.
J. Physiol. (Lond.) 179 : 456-478, 1965
- 469 - Lehmann V.
Direct determination of lithium in serum by atomic absorption spectroscopy
Clin. Chim. Acta 20 : 523-525, 1968
- 470 - Leusen I. and Demeester G.
Au sujet de la toxicité du chlorure de lithium
Acta. Med. Scand. 138 : 232-236, 1950
- 471 - Leusen I., and Demeester G.
Action centrale du lithium.
Arch. Int. Pharmacodyn. 390-391, 1950
- 472 - Levi H., Ussing H.H.
Resting potential and ion movements in the frog skin .
Nature, 164 : 928-929, 1949
- 473 - Levison F.
Om Behandlingen af Gigt (Arthritis urica) og saerlig af denne sygdoms kroniske former.
Hospitalstidende 4 : 881-891, and 909-921, 1896
- 474 - Levy B.S.
A practicum for the use of lithium in affective psychoses.
J. Am. Med. Assoc. 206, 1045-1047; 1968
- 475 - Levy E.
Essai sur l'action physiologique et thérapeutique du bromure de lithium
Thèse, Paris 1874
- 476 - Lindeman V.F.
Effect of lithium, ammonium, strontium and barium ions upon the heart rhythm of the crayfish.
Proc. Soc. Exp. Biol. (N.Y.) 26 : 816-818, 1928-1929
- 477 - Lindheimer J.H. and Schafer D.W.
Lithium treatment for mania.
Dis. Nerve. Syst. 27 : 122-126, 1966
- 478 - Lindley B.D. and Hoshiko T.
The effects of alkali metal cations and common anions on the frog skin potential.
J. Gen. Physiol. 47 : 749-771, 1964

- 479 - Lingjaerde O.
Litiums virkningsmekanisme i hjernin
T. Norske Laegeforen 88 : 1108-1109, 1968
- 480 - Lipowitz A.
Versuche und resultde über die Löslichlseit des Harnsaure.
Ann. Chem. Pharm. 1841, 38, 348-355
- 481 - Little B.R., Platman S.R. and Fieve R.R.
The measurement of lithium in biologic samples by atom absorption spectrophotometry.
Clin. Chem. 14 : 1211-1217, 1968
- 482 - Ljungberg S. and Paalzow L.
Some pharmacological properties of lithium.
Acta Psychiat. Scand. suppl. 207 : 68-82, 1969
- 483 - Lode H., Senft G. and Losert W.
Der Einfluss eines Kaliummangels auf die Verteilung von Lithiumionen zwischen dem intra und extracellulären Raum.
Naunyn-schmiedengerg's Arch. Exp. Path. Pharmac. 258 : 418-429, 1967
- 484 - Loeb J.
On the different effects of ions upon myogenic and neurogenic rhythmical contractions and upon embryonic and muscular tissue.
Am. J. Physiol. 3 : 383-396, 1900
- 485 - Loeb J. and Cattell M.
The influence of electrolytes upon the diffusion of potassium out of the cell and into the cell.
J. Biol. Chem. 23 : 41-66, 1915
- 486 - Longo M.P., Caffau S. and Jacobacci S.
Variazioni del contenuto del Na⁺ et K⁺ serico e tissulare in ratti intossicati con cloruro di litio.
Boll. Soc. Ital. Biol. Sper. 40 : 709-712, 1964
- 487 - Lorente de No R.
A study of nerve physiology.
Studies Rockefeller Inst. for Med. Res. 131, 1947
- 488 - Lowenstein J.M.
The stimulation of transphosphorylation by alkali-metal ions.
Biochem. J. 75 : 269-274, 1960

- 489 - Luessenhop A.J., Sweet W.H. and Robinson J.
Possible use of the neutron capturing isotope lithium in the radiation therapy of brain tumors.
Am. J. Roentgenol. 76 : 376-392, 1956
- 490 - Luff A.P.
The treatment of some of the forms of gout.
Practitioner I : 161-175, 1907
- 491 - Lundquist G.A.R.
Psyiskiska depressionstillstand. In Psykofarmaka. Leo : Helsingborg 1967, pp.156-168
- 492 - Mc Gavock W.G., Bryant J.M. and Wendlandt W.W.
Urea complexes of lithium chloride
Science 123 ; 897, 1956
- 493 - Mc Kusick V.A.
The effect of lithium on the electrocardiogram of animals and relation of this effect to the ratio of the intracellular and extracellular concentrations of potassium.
J. Clin. Invest. 33 : 598-610, 1954
- 494 - Mac Leod J.
Sulphydril groups, lithium and the motility of human spermatozoa.
Anat. Rec. 97 : 354-355, 1947
- 495 - Mac Leod J., Swan R.C. and Aitken G.A.
Its effect of human spermatozoa, rat testicular tissue and upon rats in vivo.
Am. J. Physiol. 157 : 177-183, 1949
- 496 - Mc Phee, J.R.
Toxicity of lithium salts to keratin-digesting insect larvae.
Nature (Lond.) 180 : 1001-1002, 1957
- 497 - Madsen H.P.
Sur la solubilité des calculs urinaires dans les solutions de benzoate de lithium et de boro-citrate de magnésium.
Thesis, Copenhagen 1879
- 498 - Maggs R.
Treatment of manic illness with lithium carbonate
Brit. J. Psychiat. 109 : 56-65, 1963

- 499 - Maggs R.
Electrolyte changes in lithium therapy-mania
Proc. IV. World Congr. Psychiat. Excerpta Medica Foundation
I.C.S. 150, 1968, pp.2211-2214
- 500 - Maibauer D., Pröhl J. and Senft G.
Die renale Ausscheidung von Lithiumionen bei Patienten mit Oedembildung
Klin. Wschr. 41 : 385-388, 1963
- 501 - Maissin C.
Le traitement de la manie par le citrate de lithium
Thèse, Paris 1955
- 502 - Maizels M.
Active cation transport in erythrocytes.
Symp. Soc. Exp. Biol. 8 : 202-227, 1954
- 503 - Maizels M. and Remington M.
Cation exchanges of human erythrocytes
J. Physiol. (Lond.) 145 : 641-657, 1959
- 504 - Maizels M.
Cation transfer in human red cells.
In Kleinzeller A. and Kotyk A. (ed.)
Membrane transport and Metabolism, Academic Press : London
and New York 1961 pp.256-269
- 505 - Maizels M.
Effect of sodium content on sodium efflux from human red cells suspended
in sodium-free media containing potassium, rubidium, caesium or
lithium chloride.
J. Physiol. (Lond.) 195 : 657-679, 1968
- 506 - Malitz S. and Warton R.
Lithium in manic-depressive psychosis.
In Arieti S. (ed.) American Handbook of Psychiatry, vol. 3, Basic books
New York and London 1966, pp.509-512
- 507 - Mandelkern L. and Roberts D.E.
The effect of lithium bromide on the structural transition of ribonuclease in
in solution.
J. Am. chem. Soc. 83 : 4292-4294
- 508 - Mandelkern L., Halpin J.C., Diorio A.F. and Posner A.S.
Dimensional changes in fibrous macromolecules : the system alpha -
keratin-lithium bromide.
J. Am. Chem. Soc. 84 : 1383-1391, 1962

- 509 - Mandelkern L., Bowen W.J. and Pebbles J.
Effect of lithium bromide solutions on the concentration of glycerinated muscle fibers and muscle proteins.
Biochemistry 4 : 1931 à 1935, 1965
- 510 - Marakhova I.I.
Titre original en Russe : La perméabilité de la membrane de l'axone de crabe pour l'ion lithium a des potentiels de membrane différents.
Citologika 9 : 282-291, 1967
- 511 - Marakhova I.I.
Titre original en Russe : La perméabilité de la membrane de l'axone de crabe en rapport avec le lithium. Comme une fonction du potentiel de membrane et de la composition du milieu externe.
Biofizika 13 : 349-352, 1968
- 512 - Marakhova I.I.
Titre original en Russe : Effet du calcium et de la novocafne sur la perméabilité au lithium de la membrane de l'axone de crabe.
- 513 - Margulies M.
Suggestions for the treatment of schizophrenic and manic-depressive patients.
Med. J. Aust. 42 : 137-141, 1955
- 514 - Marstal H.B. and Svendsen B.B.
Antidepressiva kombineret med Klorprotexen et fentiazin, haloperidol eller litium.
Nord. Psychiat. T. 20 : 307-313, 1966
- 515 - Mårtens S. and Rossel S.
Symposium om depressionsbehandling.
Läkartidn, 65 : 70-82, 1968
- 516 - Masago K.
Ueber den Einfluss der Barium, Strontium, Lithium and Ammoniumnen auf die vasokonstriktorische Wirkung des Adrenalins.
Folia Pharmacol. Jap. 7 : 246-253, 1928
- 517 - Masui Y.
pH dependence of the inducing activity of lithium ion.
J. Embryol. Exp. Morph. 15 : 371-386, 1966
- 518 - Matussek N. and Linsmayer M.
The effect of lithium and amphetamine on desmethyl imipramine Ro4-1284 induced motor hyperactivity
Life Sci. 7 : 371-376, 1968

- 519 - Mayer-Gross W., Slater E, and Roth M.
Clinical Psychiatry
Ed. 2 : Cassel : London 1960, p.223
- 520 - Mayfield D. and Brown R.G.
The clinical laboratory and electroencephalographic effects of lithium.
J. Psychiat. Res. 4 : 207-219, 1966
- 521 - Melia P.I.
A pilot trial of lithium carbonate in recurrent affective disorders.
J. Irish Med. Assoc. 60 : 160-170, 1967
- 522 - Melia P.I.
Prophylactic lithium.
Lancet II : 519-520, 1968
- 523 - Melia P.I.
Lithium Lancet I : 889-890, 1969
- 524 - Mendelsohn M.
Die diuretische Wirkung der Lithiumsalze
Dtsch. Med. Wschr. 21 : 673-676, 1895
- 525 - Menzani G.
Il litio e il ricambio dei metalli alcalini ed alcalino terrosi.
Arch. Ital. Sci. Farmacol. 3 : 45-58, 1934
- 526 - Mercier J.
Action de deux sels organiques de lithium sur la diurèse et l'élimination
de l'acide urique chez le lapin.
C.R. Soc. Biol. (Paris) 141 : 491-494, 1947
- 527 - Messiha F.S., Agallianos D. and Clower C.
Dopamine excretion in affective states and following Li 2 CO₃ therapy
Nature 1970 : 225 : 868-869
- 528 - Messina B. and Vecchi. L.
Problemi attuali inerenti alla somministrazione dei sali di litio
Clin. Ter. 22 : 940-945, 1962
- 529 - Meves H. and Chandler W.K.
Ionic selectivity in perfused giant axons.
J. Gen. Physiol. 48 : 31-33, 1965
- 530 - Meves H.
Experiments on internally perfused squid giant axons.
Ann. N.Y. Acad. Sci. 137 : 807-817, 1966

- 531 - Meyer H.Y.
Die therapie der zyklomyen manie
Med. Welt. I. : 538-542, 1967
- 532 - Milheiro E.
Action du lithium sur la contracture veratrinique du muscle strié.
C.R. Soc. Biol. (Paris) 97 : 871-872, 1927
- 533 - Milheiro E.
Action des associations lithium-potassium et lithium-calcium sur la contracture veratrinique du muscle strié.
C.R. Soc. Biol. (Paris) 97 : 872-873, 1027
- 534 - Millard S.A., Roggeveen A.E. and Geyer S.L.
Effect of disulfiram and lithium chloride on rat serum lithium and cerebral amines.
Fed. Proc. 28 : 262, 1969
- 535 - Mitchell S.W.
On the use of bromide of lithium
Am. J. Med. Sci. 60 : 443-445, 1870
- 536 - Mitolo M.
Sull'Azione paralizzante del magnesio e del litio
Bull. Soc. Ital. Biol. Sper. 4 : 378-380, 1929
- 537 - Moitessier M. J.
Influence des sels de lithium sur la solubilité de l'acide urique et des urates
C.R. Soc. Biol. (Paris) 55 : 1032-1033, 1903
- 538 - Moller K.O.
Psykofarmaka
Arch. Pharm. Chem. 64 : 855-877, 1957
- 539 - Mora M.
La accion del litio, cesio y rubidio sobre el processo contractil de la fibra muscular lisa intestinal.
An. Inst. Med. Exp. Valencia 1 : 15-19, 1943
- 540 - Moracci E.
Azione di alcuni sali applicati direttamente sui centri corticali sensitivo-motori del cane.
II. Arch. Fisiol. 29 : 493-511, 1931

- 541 - Mörch P.
Stimulation der Phagocytose mittels Metallsalze.
I. Lithium chlorid.
Acta Path. Microbiol. Scand. Suppl. 3 : 285-302, 1930
- 542 - Mosketi K.V., Belskaya G.M. and Mouravieva I.D.
(Use of lithium iodide for the treatment of certain psychotic states)
Zh. Nevropat. Psikhiat. 63 : 92-95, 1963
- 543 - Muramatsu H.
Lithium-rhythm in the thoad skin potential.
Hirosaki Igaku 19 : 445-453, 1967
- 544 - Murphy D.L., Colburn R.W., Davis J.M. and Bunney W.E. Jr
Stimulation by lithium of monoamine uptake in human platelets.
Life Sci. 1969, 8 : 1187-1193
- 545 - Nachman M.
Taste preferences for lithium chloride by adrenalectomized rats.
Am. J. Physiol. 205 : 219-221, 1963
- 546 - Nachman M.
Learned aversion to the taste of lithium chloride and generalization
to other salts.
J. Comp. Physiol. Psychol. 56 : 343-349, 1963
- 547 - Nassr D.G.
Observations on the use of lithium carbonate in psychiatry
Int. J. Neuropsychiat. 2 : 160-165, 1966
- 548 - Natochin I. U.V. et Leontev U.G.
Titre original en russe : Stimulation par la pituitrine du transport actif
du lithium par la paroi de la vessie de grenouille.
Fiziol. Zh. (Mosk.) 50 : 618, 1964
- 549 - Naz J.F. and Rulon O.
Modification of development in the chick with LiCl and NaCNS
Anat. Rec. 96 : 555, 1946
- 550 - Needham J.
Biochemistry and Morphogenesis
Cambridge Univ. Press. : London 1942
- 551 - Nelson F., Michelson D.C., Phillips H.O. and Kraus K.A.
Ion exchange procedures. VII. Separation of alkali metal ions.
J. Chromatog. 20 : 107-121, 1965

552 - Neretin V.I.

Titre original en Russe : Toxicité comparative de certains composés contenant du lithium. En expérimentation chez les animaux.
Farmakol. I. Toksikol, 21 : 93-96, 1958

553 - Neretin V.I.

Titre original en Russe : Changement dans le sang d'animaux exposés à un empoisonnement chronique par le chlorure de lithium.
Probl. Hemat. Blood, Transfus. 4 : 36-39, 1959

554 - Nevius D.B. and Lanchantin G.F.

Operation of the technicon flame photometer with natural gaz.
Use in the determination of serum lithium and the semi-micro analysis of serum and potassium.
Clin. Chem. 11 : 633-640, 1965

555 - Nevoral V. and Okac A.

Stanoveni lithnych a sodnych inotu v meniralnich vodach
Cs. Farm. 14 : 342-346, 1965

556 - Nicolet G.

Action du chlorure de lithium sur la morphogénèse du jeune embryon de poule.
Acta Embr. Morphol. Exp. (Palermo) 8 : 32-85, 1965

557 - Nielsen J.

Magnesium-lithium studies.
A. Serum and erythrocyte magnesium in patients with manic states during lithium treatment.
Acta Psychiat. Scand. 40 : 190-196, 1964

558 - Nielsen J.

Magnesium-lithium studies.
2. The effect of lithium on serum magnesium in rabbits.
Acta Psychiat. Scand. 40 ; 197-202, 1964

559 - Nieto D.

Tratamiento de los estados maniacos con carbonato de lithio
Rev. Invest. Clin. 4 : 81-84, 1965

560 - Nikarnorow N.

Titre original en Russe : Pharmacologie des sels de lithium
Thèse st Petersburg 1882

561 - Noack C.H. and Trautner E.M.

The lithium treatment of maniacal psychosis.
Med. J. Aust. 38 : 219-222, 1951

- 562 - Noyes R. Jr.
Lithium carbonate.
Dis. Nerv. Syst. 1969, 30, 318
- 563 - Obara S. and Grundfest H.
Effects of lithium on different membrane components in crayfish stretch receptor neurons.
J. Gen. Physiol. 51 : 635-654, 1968
- 564 - Okada K. and Kishida K.
Effects of sodium, lithium and calcium ions on the end plate potential.
Yo Nago Igaku Zasshi, 12 : 120-126, 1961
- 565 - Olafsson O.
Lithium-medferd vid psychosis manio-depressiva.
Laecknabladid 50 : 51-55, 1965
- 566 - Olmer D. and Tian
Perméabilité des méninges normales au salicylate de lithium.
C.R. Soc. Biol. (Paris) 66 : 894-896, 1909
- 567 - Olsen T.
Lithiumintoxication. Erfaringer fra godt 10 ars lithium-behandling pa Statshospitalet i. Risskov.
Nord. Psychiat. T. 20 : 451-458, 1966
- 568 - Onodera K. and Yamakawa K.
The effects of lithium on the neuromuscular junction of the frog.
Jap. J. Physiol. 16 : 541-550, 1966
- 569 - Orloff J. and Kennedy T.J.
Effect of lithium on acidification of the urine.
Fed. Proc. 11 : 115-116, 1952
- 570 - Ottosson J.O.
Introduction (to a Symposium on "lithium in Psychiatry")
Acta Psychiat. Scand. Suppl. 207, 9-11, 1969
- 571 - Oulès J., Soubrié R. and Salles P.
A propos du traitement des crises de manie par les sels de lithium.
C.R. Congr. Med. Alién. pp.570-573, 1955
- 572 - Overton E.
Beiträge zur allgemeinen Muskel-und Nervenphysiologie. Ueber die Unentbehrlichkeit von Natrium, Ionen für den Kontraktionsakt des Muskels.
Pflügers Arch. ges. Physiol. 92 : 346-386, 1902

- 573 - Overton E.
Beiträge zur allgemeinen Muskel - und Nervenphysiologie. III. Studien
über die Wirkung der Alkali-und Erdalkalisalze auf Skeletmuskel und Nerven
Pflügers Arch. Ges. Physiol. 105 : 176-290, 1904
- 574 - Ozeki M. and Grundfest H.
Crayfish muscle fiber : ionic requirements for depolarizing synaptic
electrogenesis.
Science 155 : 478-481, 1967
- 575 - Panayiotopoulos C.P. and Stopp P.E.
Effect of lithium and DNP on cochlear after-potential
J. Physiol. (Lond.) 197 : 86P-87P, 1968
- 576 - Papa S., Tager J.M. Guerieri F. and Quagliariello E.
Effect of monovalent cations on oxidative phosphorylation in
submitochondrial parties.
Biochem. Biophys. Acta 172 : 184-186; 1969
- 577 - Pappano A.J. and Volle R.L.
Lithium's failure to replace sodium in mammalian sympathetic ganglia.
Science 152 : 85-87, 1966
- 578 - Pappano A.J.
Lithium and sodium in perfused sympathetic ganglia
Fed. Proc. 26 : 617, 1967
- 579 - Pappano A.J. and Volle R.L.
Actions of lithium ions in mammalian sympathetic ganglia.
J. Pharmacol. Exp. Ther. 157, 346-355, 1967
- 580 - Passouant P., Duc N. and Maurel H.
L'électroencéphalographie au cours du traitement par le carbonate de
lithium.
Montpellier Med. A 96 : 38, 1953
- 581 - Patassy F.Z.
Lithium determination in waters and plant materials by atomic absorption
spectrophotometry.
Plant. and Soil. 22 : 395-398, 1965
- 582 - Pattabiraman T.N.
Reversible inactivation of yeast hexokinase by salts.
Indian J. Biochem. 5 : 58-61, 1968

583 - Pauliuk V.M.

Titre original en Ukrainien : Changement dans le contenu en lithium des constituants de l'oeuf de poule et des organismes embryonnaires en processus d'incubation.

UKR. Bioklim.Zh. 39 : 102-105, 1967

584 - Perkinson E., Ruckart R. and Davanzo J.P.

Pharmacological and biochemical comparison of lithium and reference antidepressants.

Proc. Soc. Exp. Biol. Med. 1969, 131, 685

585 - Peters H.A.

Lithium intoxication producing chorea athetosis with recovery

Wis. Med. J. 48 : 1075-1076, 1949

586 - Petrelli F.

Action of cations on the intestinal absorption of amino acids.

Quand. Nutr. 20 : 91-93, 1960

587 - Pfeiffer C.C. ph. D. M.D., Singh M.M.D. and Goldstein L.M.D.

Single dose effect relationships of lithium on the electrical activity of the cerebral cortex and of the heart.

J. Clin. Pharmacol. J. News Drugs, 1969, 9, 298

588 - Pitts A.E. and Ryan D.E.

Fluorimetric determination of lithium with dibenzothiazolyl-methane

Anal. Chim. Acta 37 : 460-464, 1967

589 - Platman S.R. and Fieve R.R.

Lithium carbonate and plasma cortisol response in the affective disorders.

Arch. Gen. Psychiat. 18 : 591-594, 1968

590 - Platman S.R. and Fieve R.R.

Biochemical aspects of lithium in affective disorders.

Arch. Gen. Psychiat. 19 : 659-663, 1968

591 - Platman S.R., Rohrllich J. and Fieve R.R.

Absorption and excretion of lithium in manic-depressive disease.

Dis. Nerv. Syst. 29 : 733-738, 1968

592 - Platman S.R. and Fieve R.R.

Lithium retention and excretion.

Arch. Gen. Psychiat. 20 : 285-289, 1969

- 593 - Platman S.R. and Fieve R.R.
The effect of lithium carbonate on the electroencephalogram of patients with affective disorders.
Brit. J. Psychiat. 1969, 115, 1185
- 594 - Plenge P., Mellerup E.T., Rafaelsen O.J.
Effect of lithium on carbohydrate metabolism.
The Lancet 1012-1013, 1969
- 595 - Plicheta
Le traitement des états maniaques par les sels de lithium.
Presse Med. 62 : 869-871, 1954
- 596 - Plum C.M.
A semi-quantitative method for determination of lithium in small amounts
Clin. Chim. Acta 2 : 67-68, 1957
- 597 - Plutchik R., Platman S.R. and Fieve R.R.
Three alternatives to the double-blind
Arch. Gen. Psychiat. 20 : 428-432, 1969
- 598 - Polleir A. and Menozzi P.G.
Effetti del litio sulla permeabilità cellulare
Arch. E. Maragliano Pat. Clin. 17 : 1147-1154, 1961
- 599 - Post R.L.
Substitution of lithium for potassium in active cation transport across the human erythrocyte membrane.
Fed. Proc. 16 : 442, 1957
- 600 - Pressman B.C. and Lardy H.A.
Influence of potassium and other alkali cations on respiration of mitochondria.
J. Biol. Chem. 197 : 547-556, 1952
- 601 - Pro M.J. and Mathers A.P.
Determination of added distinctive cations in whisky. II. Flame photometric determination of lithium
J. Assoc. Off. Agric. Chemists, 39 : 236-241, 1956
- 602 - Pröhl J.
Die renale Ausscheidung von Lithiumionen bei Patienten mit Oedemkrankheiten.
Thesis, Berlin 1962

- 603 - Przic R. and Stern P.
Ein Beitrag zur Wirkung des Lithiums,
Naturwissenschaften, 48 : 624, 1961
- 604 - Radomski J.L., Fuyat H.N., Nelson A.A. and Smith P.K.
The toxic effects excretion and distribution of lithium chloride
J. Pharmacol. Exp. Ther., 100 : 429-444, 1950
- 605 - Rafaelsen O.J.
Lithium og maniodepressive psykose.
Nord. Med. 77 : 188-189, 1967
- 606 - Ramirez-Munoz J., and Roth M.E.
Sensitivities in atomic absorption spectrophotometry :
V. Lead, lithium and silver.
Flame notes, Beckman Instruments 2 : 54, 1967
- 607 - Rang H.P. and Ritchies J.M.
The dependence on external cations of the oxygen consumption of mamma-
lian non-myelinated fibers at rest and during activity
J. Physiol. (Lond.) 196 : 163-181, 1968
- 608 - Rang H.P. and Ritchies J.M.
On the electrogenic sodium pump in mammalian non-myelinated
nerve fibers and its activation by various external cations.
J. Physiol. (Lond.) 196 : 183-221, 1968
- 609 - Reagan J.J.
More on lithium carbonate
Am. J. Psychiat. 124 : 1267-1268, 1968
- 610 - Reynier M. and Monier R.
Les ribosomes d'Escherichia coli. III. Etude de la dissociation rever-
sible du RNA 5S par le chlorure de lithium.
Bull. Soc. Chim. Biol. (Paris) 50 : 1583-1600, 1968
- 611 - Reyss-Brion R. and Grambert J.
Essai de traitement des états d'excitation psychotique par le citrate
de lithium.
J. Med. Lyon 32 : 985-989, 1951
- 612 - Rice D.
The use of lithium salts in the treatment of manic states.
J. Ment. Sci. 102 : 604-611, 1956
- 613 - Richet C.
De l'action physiologique des sels alcalins. Etudes de toxicologie générale
Arch. Physiol. Norm. Path. 3, Ser. 7 : 101-160, 1886

614 - Rifkin R.J.

In vitro inhibition of Na^+ - K^+ and Mg^{2+} ATPase by mono, di and trivalent cations.

Proc. Soc. Exp. Biol. (N.Y.) 120 : 802-804, 1965

615 - Rimón R. and Rákköläinen F.

Lithium iodide in the treatment of confusional states

Brit. J. Psychiat. 114 : 109-110, 1968

616 - Risetto G. and Gazzano G.

Variazioni del sangue periferico nella intossicazione sperimentale da sali di litio.

Riv. Pat. Clin. 7 : 202-205, 1952

617 - Risetto G. and Gazzano G.

Variazioni de alcune costanti ematochimiche nella intossicazione sperimentale da sali di litio.

Riv. Pat. Clin. 7 : 206-211, 1952

617 - Ritchie J.M. and Straub R.W.

Effects of metabolic inhibitors, potassium and lithium ions on the post-tetanic hyperpolarization in mammalian non-medullated fibers.

J. Physiol. (Lond.), 135 : 6P-7P, 1957

619 - Roberts E.L.

A case of chronic mania treated with lithium citrate and terminating fatally.

Med. J. Aust. 37 : 261-262, 1950

620 - Rose B. and Loewenstein W.R.

Depression of junctional membrane permeability substitution of lithium for extracellular sodium.

Biochim. Biophys. Acta 173 : 146-148, 1969

621 - Rosensweig N.S. and Hendrix R.R.

The differential effects of sodium, lithium and potassium on the absorption of glucose, xylose and water from rat jejunum in vivo.

Johns Hopk. Med. J. 121 : 412-420, 1967

622 - Rosenthal S.H.

Lithium treatment of hypomanic patients.

Am. J. Psychiat. 122 : 714, 1965

623 - Rosman C.

Discussion (with data on lithium administration against premenstrual tension.

Acta Psychiat. Scand. Suppl. 207, 89, 1969

- 624 - Schanberg S.M., Schildkraut J.J. and Kopin I.J.
The effects of psychoactive drugs on norepinephrine 3 H metabolism in brain.
Biochem. Pharm. 16 : 393-399, 1966
- 625 - Schildkraut J.J., Schanberg S.M., Breese R.R. and Kopin I.J.
Norepinephrine metabolism and drugs used in the affective disorders a possible mechanism of action.
Am. J. Psychiat. 124 : 600-608, 1967
- 626 - Schildkraut J.J., Davis J.M. and Klerman G.L.
Biochemistry of depression. In Efron D.H., Cole J.O., Levine J. and Wittenborn R.J. (ed.) : Psychopharmacology A review of Progress 1957-1967, PHS Publication n° 1836 U.S. Government Printing office : Washington D.C., 1968, pp.625-648
- 627 - Schildkraut J.J., Logue M.A. and Dodge G.A.
The effects of lithium salts on the turnover and metabolism of norepinephrine in rat brain.
Psychopharmacologia (Berl.) 14 : 135-141, 1969
- 628 - Schlagenhauf G., Tupin J. and White R.B.
The use of lithium carbonate in the treatment of manic psychoses.
Am. J. Psychiat. 123:201-206, 1966
- 629 - Schlagenhauf G.K., Tupin J., and White R.B.
Lithium carbonate therapy.
Sandoz Psychiat. Spectator 2 :11-13, 1968
- 630 - Schmalbruch H.
Ueber Wirkungen von Alkali -und Erdalkali-ionen (Na⁺, K⁺, Li⁺, Mg²⁺ Ca²⁺) on some diaphragmatic structures in the mouse.
Z. Zellforsch. 62 : 246-278, 1964
- 631 - Schmidt H.J.
Prophylaktische und therapeutische Möglichkeiten durch Ammonium Lithium, und Harnstoffverbindungen
Schwiz. Mschr. Zahnheilk. 62 : 439-463, 1952
- 632 - Smith D.F. and Balaguar S.
Role of oropharyngeal factors in LiCl aversion.
J. Comp. Physiol. Psychol. 1969, 69, 308-310
- 633 - Shopsin B., Gershon S. and Pinckney L. (New York)
The secretion of lithium in human mixed saliva : effects of ingested lithium on electrolyte distribution in saliva and serum.
Int. Pharmacopsychiat. 1969, 2, 148

- 634 - Schou M., Juel-Nielsen N., Strömngren E. and Volby H.
The treatment of manic psychoses by the administration of lithium salts.
J. Neurol. Neurosurg, Psychiat. 17 : 250-260, 1965
- 635 - Schou M., Juel-Nielsen N., Strömngren E. and Voldby H.
Behandling af maniske psykoser med lithium.
Ugeskr. Laeg. 117 : 93-101, 1955
- 626 - Schou M., Juel-Nielsen N., Strömngren E. and Vodby H.
Tratamiento de la psicosis maniacos con litio.
Folia Clin. (Barcelona) 5 : 99-106, 1955
- 637 - Schou M. and Kissmeyer-Nielsen F.
Haematologiske Komplikationer ved lithium behandling af mani.
Ugeskr. Laeg. 117 : 234-235, 1955
- 638 - Schou M.
Lithiumterapi ved mani.
Praktiske retningslinier
Nord. Med. 55 : 790-794, 1956
- 639 - Schou M.
Biology and pharmacology of the lithium ion.
Pharmacol. Rev. 9 : 17-58, 1957
- 640 - Schou, M.
Lithium studies.
1. Toxicity. Acta Pharmacol. (Kbh.) 15 : 70-84, 1958
- 641 - Schou M.
Lithium Studies.
2. Renal elimination.
Acta Pharmacol. (Hbh.) 15 : 85-98, 1958
- 642 - Schou M.
Lithium studies
3. Distribution between serum and tissues.
Acta Pharmacol. (Hbh.) 15 : 115-124, 1958
- 643 - Schou M.
Lithiumionens toksicitets - of eliminationsforhold.
Nord. Psykiat. Medlemsbl. 12 : 269-277, 1958
- 644 - Schou M.
Lithium in psychiatric therapy.
Stock-taking after ten years.
Psychopharmacologia (Berl.) 1 : 65-78, 1959

- 645 - Schou M.
Therapeutic and toxic properties of lithium.
In Bradley P.B., Deniker P. and Radouco-Thomas C (ed.)
Neuro-psychopharmacology. Elsevier Amsterdam 1959, pp.687-690
- 646 - Schou M.
Therapeutic and toxic properties of lithium.
Acta Psychiat (Kbh) Suppl. 136 : 51-55, 1959
- 647 - Schou M.
Lithium i den psykiatriske terapi.
Bibl. Laeger 151 : 121-147, 1959
- 648 - Schou M.
Lithium i psykiatrien
Nord. Med. 61 : 612-614, 1959
- 649 - Schou M.
Lithium som laegemiddel.
Arch. Pharm. chem. 67 : 177, 184, 1960
- 650 - Schou M.
Electrocardiographic changes during treatment with lithium and with drugs
of the imipramine-type
Acta Psychiat. Scand. 38 : 331-336, 1962
- 651 - Schou M.
Undga lithium i graviditetens forste del Ugeskr. Laeg. 124 : 1906, 1962
- 652 - Schou M.
Normothymotics "'mood-normalizers". Are lithium and the imipramine
drugs specific for affective disorders.
Brit. J. Psychiat. 109, 803-809, 1963
- 653 - Schou M.
Normotymotika. En sygdomsspecifik gruppe af psykofarmaka.
Nord. Psychiat. T.17, 255-256, 1963
- 654 - Schou M.
Lithium tabletter : Nyt salt, ny styrke, overskridelse af maksimaldosis
Ugeskr. Laeg. 127 : 1090, 1965
- 655 - Schou M.
Lithium ionen som psykofarmakon.
Nord. Psychiat. T. 20, 430-435, 1966

- 656 - Schou M. and Baastrup P.C.
Lithium and manic-depressive psychosis.
Sandorama Special number pp.48-49, 1966
- 657 - Schou M. and Lund O.
Lithium : fare for forveksling af praeparater.
Ugeskr. Laeg. 128 : 711, 1966
- 658 - Schou M.
Lithium : Ein spezifikum gegen manisch-depressive Psychose
Arzneimittel-Forsch., 17 : 172-176, 1967
- 659 Schou M.
Lithium sodium and manic depressive psychosis.
In Walaas O. (ed.) : molecular basis of some aspects of Mental activity
Vol. 2, Academic Press : London 1967, pp.457-463
- 660 - Schou M.
Therapeutic and prophylactic action of lithium against recurrent manic-depressive psychosis.
Activ. Nerv. Sup. (Praha) 9 : 440, 1967
- 661 - Schou M.
The metabolism and biochemistry of lithium.
In Garattini S. and Dukes M.N.G. (ed.) : antidepressant Drugs.
Excerpta Medica Roundation I.C.S. 122 : Amsterdam 1967, pp.80-83
- 662 - Schou M. and Baastrup P.C.
Lithium treatment of manic-depressive disorder.
Dosage and control. J. Am. Med. Assoc. 201 : 696-698, 1967
- 663 - Schou M., Amdisen A; and Trap-Jensen J.
Svaer lithium-forgiftning.
Meddelelse om 8 tilfaelde. Nord. Med. 77 : 831-837, 1967
- 664 - Schou M.
Lithium in psychiatric therapy and prophylaxis.
J. Psychiat. Res. 6 : 67-95, 1968
- 665 - Schou M.
Lithium in psychiatry. A review. In Efron D.H. Cole J.O., Levine J. and Wittenborn J.R. (ed.) : Psychopharmacology. A review of Progress 1955-1967. PHS publication n° 1836 U.S. Government Printing Office : Washington 1968, pp.701-718

- 666 - Schou M. and Baastrup P.C.
Lithium and manic-depressive psychosis. In Lopez Ibor J.J. (ed.) :
Proc. IV. World Congr. Psychiat. Excerpta Medica Foundation, I.C.S.
150 : Amsterdam 1968, pp.1971-1974
- 667 - Schou M., Amdisen A. and Thomasen K.
Clinical and experimental observations concerning the absorption
and elimination of lithium and on lithium poisoning.
Acta Psychiat. Scand. suppl. 203 : 153-155, 1968
- 668 - Schou M., Amdisen A. and Trap-Jensen J.
Lithium poisoning.
Am. J. Psychiat. 125 : 520-527, 1968
- 669 - Schou M., Amdisen A., Jensen S.E. and Olsen T.
Occurrence of goitre during lithium treatment
Brit. Med. J. 3 : 710-713, 1968
- 670 - Schou M. and Amdisen A.
Lithium and foetal abnormalities.
Brit. Med. J. 1 : 316-1969
- 671 - Schou M.
Lithium : elimination rate, dosage, control, poisoning, goiter, mode
of action.
Acta Psychiat. Scand. suppl. 207 : 49-54, 1969
- 672 - Schou M.
Depressionsprofylakse med lithium.
In cronholm B. and Sjöqvist F. (ed.) Symposium om Depressions-
behandling MSD : Uppsala 1969, pp.169-177
- 673 - Schou M.
Klinische und toxikologische Erfahrungen mit Lithium als Prophylaktikum
gegen manisch-depressive Psychose
Arzneimittel-Forsch. 19 : 452-453, 1969
- 674 - Schou M.
Lithium als Psychopharmakon.
Forstchr. Neurol. Psychiat. 37 (7), 349, juil. 1969
- 675 - Schröder H.
Ueber die pharmakologische Wirkung des lithium-chlorides
Thesis, Kiel 1930

- 676 - Sedvall G., Jönsson B., Petterson U. and Levin K.
Effects of lithium salts on plasma protein bound iodine and uptake of I^{131} in thyroid gland of man and rat.
Life Sci. 7 : 1257-1264, 1968
- 677 - Sedvall G., Jönsson B., and Petterson U.
Evidence of an altered thyroid function in man during treatment with lithium carbonate.
Acta Psychiat. Scand. Suppl. 207 : 59-66, 1969
- 678 - Setlow B; and Lowenstein J.M.
Adenylate deaminase. V. Effect of alkali metal and magnesium ions on activity
J. Biol. Chem. 243, 6216-6221, 1968
- 679 - Settlemire C.T., Hunter G.R. and Brierley G.P.
Ion transport in heart mitochondria. XIII. The effect of ethylenediaminetetraacetate on monovalent ion uptake.
Biochim. Biophys. Acta (Amst.) 162 : 487-499, 1968
- 680 - Sexton A.W. and Meyer D.K.
Effects of potassium, caesium and lithium ions on sodium transport through gills of goldfish.
Fed. Proc. 14 : 137-1955
- 681 - Shaw D.M.
Mineral metabolism, mania, and melancholia.
Brit. Med. J. 2 : 262-267, 1966
- 682 - Shaw D.M. and Coppen A.
Potassium and water distribution in depression.
Brit. J. Psychiat. 112 : 269-276, 1966
- 683 - Sheard M.H. and Aghajanian G.V.
Neurology activated metabolism of brain serotonin : effect of lithium
Life Sci. Vol. 9, Part I, pp.285-290, 1970
- 684 - Shopsin B., Gershon S., Pinckney L.
The secretion of lithium in human mixed saliva : effects of ingested lithium on electrolyte distribution in saliva and serum.
Int. Pharmacol. Psychiat. 2 (3-4) : 148, 1969
- 685 - Silverman G.
Lithium in psychiatric disorders.
Brit. Med. J. 4 : 517, 1968

- 686 - Silverman G.
Manic-depressive psychosis.
Brit. J. Psychiat. 115 : 371-372, 1969
- 687 - Simon S.E., Trautner E.M. and Coasts D.A.
Lithium retention in ascites tumour mice
Nature (Lond.) 183 : 1128-1129, 1959
- 688 - Simpson G.M.
Lithium.
Lancet I : 1097-1098, 1969
- 689 - Simpson G.M. and Cooper T.B.
Lithium and thyroid function
J. Am. Med. Assoc. 125 : 1132, 1969
- 690 - Sirnes T.
Behandling af mani.
T. Norske Laegeforen 84 : 695, 1964
- 691 - Sivadon M. et Chanoit P.
L'emploi du lithium dans l'agitation psychomotrice à propos
d'une expérience clinique.
Ann. Med. Psychol. 113 : 790-796, 1955
- 692 - Skou J.C.
Enzymatic basis for active transport of Na⁺ and K⁺ across cell membrane.
Physiol. Rev. 45, 695-617, 1965
- 693 - Slavin S. and Slavin W.
Editorial comment-on paper by Zettner, Rafferty and Jarecki on Li
in serum and urine.
Atomic absorption newsletter 7 : 34, 1968
- 694 - Sletten I.W. and Gershon S.
The premenstrual syndrome : a discussion of its pathophysiology and
treatment with lithium ion.
Comprehens. Psychiat. 7 : 197-206, 1966
- 695 - Sletten I., Pichardo J., Korol B. and Gershon S.
The effect of chlorpromazine on lithium excretion in psychiatric subjects.
Curr. Ther. Res. 8 : 441-446, 1966
- 696 - Smith, G.W., Santelli D.J., and Fiess H.
The neutron activation determination of lithium in the presence of alkali
metals and magnesium.
Annal. Chim. Acta. 33 : 1-12, 1965

- 697 - Sorimachi M.
Effects of alkali metal and other monovalent ions on the adrenomedullary secretion.
Europ. J. Pharmacol. 3 : 235-241, 1968
- 698 - Spoto P.
Ricerche sui farmaci uricolitici. I. I sali di litio
Arch. Sci. Biol. (Bologne) 15 : 324-341, 1930
- 699 - Steffen J., Adam. W. Knapowski J. and Arasimowicz C.
The localization of tubular transport of lithium ions in the nephrons of the dog and the effect of intravenous infusion of lithium salts on tubular transport of potassium and sodium.
Acta Med. Pol. 3 : 121-129, 1962
- 700 - Steffens G.
Die Wirkung des lithiums in künstlichen Lösungen und Kochsalzquellen auf die Harnsaureausscheidung.
Balneologie 5 : 513-517, 1938
- 701 - Stein E., Kleinfeld M., Greene H. and Meyers S.
Action of lithium chloride on the isolated perfused frog heart.
Am. J. Physiol. 183 : 121-124, 1955
- 702 - Stemmler B.
Untersuchungen über die Resorption von Lithium-chlorid und Lithium-bromid im Dünndarm.
Thesis Leipzig 1938
- 703 - Stern D.N., Fieve R., Neff N. and Costa E.
The effect of lithium on the turnover of brain and heart catecholamines.
Pharmacologis 9 : 210, 1967
- 704 - Stern D.N., Fieve R.R., Neff N. and Costa E.
The effect of lithium chloride administration on brain and heart norepinephrine turnover rates.
Psychopharmacologia (Berl.) 14 : 315-311, 1969
- 705 - Stern P. and Lekovie D.
Prilog farmakologiji audigenog stresa kod misa.
Acta Pharm. Jugosl. 11 : 11-14, 1961
- 706 - Stern P., Lekovic D., Przic R. and Gasparovic I.
Beitrag zur pharmakologic des lithiums.
Arch. Int. Pharmacodyn. 133 : 58-65, 1961
- 707 - Stern R.L.
Severe lithium chloride poisoning with complete recovery
J. Am. Med. Ass. 139 : 710-711, 1949

- 708 - Stolt G.
Behandling med lithiumsalter vid mano-depressiva stämnings-tillstand
Läkartidn 62 : 3018-3024, 1965
- 709 - Strömgren E. and Schou M.
Lithium treatment of manic states.
Postgrad. Med. 35 : 83-86, 1964
- 710 - Strömgren E.
Spredte bemaerkninger om den kliniske virkning af lithiumbehandlingen
ved manio-depressiv psykose og om problemerne omkring gennemfo-
relsen af behandlingen.
Nord. Psykiat. T. 20 : 436-440, 1966
- 711 - Strömgren E.
Psykiatri (Ed.) 9 : Munksgaard : Copenhagen 1967
- 712 - Sugawara H. and Satofuka F.
Effect of lithium rubidium and cesium on the respiration and adeno-
sinetriphosphatase activity of brain mitochondria.
Sci. Papers Coll. Gen. Educ. Univ. Tokyo. 15 : 165-172, 1965
- 713 - Szabo K.T.,
Teratogenic effect of lithium carbonate in the foetal mouse
Nature, 225 : 73-75, 1970
- 714 - Tagdisi D.G.,
Titre original en Russe : Effets du lithium et du cuivre sur les trans-
metteurs des effets sympathiques.
UCH. Zap. Azerb. Med. Inst. 18 : 80-84, 1965
- 715 - Takenaka S.
Studies on the quasi-periodic oscillations of the electric potential of
frog's skin. I. On the influence of alkalinity. Experiments with a series
of Li-Salts.
Jap. J. Med. Sci. Biophysics 4 : 143-197, 1936
- 716 - Takenaka S.
Studies on the quasi-periodic oscillations of the electric potential of frog's
skin II. On the action of anesthetics upon the Li-oscillation
Jap. J. Med. Sci. Biophysics. 4 : 283-296, 1937
- 717 - Talarmain Y. et Lehmann A.
Action du lithium sur la crise audiogène de la souris.
J. de Physiol. T.60, 1968, p.553

- 718 - Talbott, J.H.
Use of lithium salts as a substitute for sodium chloride.
Arch. Intern. Med. 85, 1-10, 1950
- 719 - Talso P.,J. and Clarke R.W.
Excretion and distribution of lithium in the dog.
Am. J. Physiol. 166 : 202-218, 1951
- 720 - Tasaki I.
Nerve excitation, a macromolecular approach.
Charles C. Thomas - Springfield 1968
- 721 - Teulie M., Follin et Begoin.
Etude de l'action des sels de lithium dans les états d'excitation psycho-motrice.
Encéphale 44 : 266-285, 1955.
- 722 - Thilenius G.
Handbuch der Balneotherapie
Ed. 9 : Berlin 1882
- 723 - Thomason D.
Effect of lithium ions in the penetration of phosphate into xenopus embryos.
Nature (Lond.) 179, 823-824, 1957
- 724 - Thomsen K. and Schou M.
Renal lithium excretion in man.
Am. J. Physiol. 215 ; 823-827, 1968
- 725 - Thomsen K.
Renal lithium elimination in man and active treatment of lithium poisoning.
Acta Psychiat. Scand. suppl. 207 : 83-94, 1969
- 726 - Thomsen K., Schou M., Steiness I. and Hansen H.E.
Lithium as an indicator of proximal sodium reabsorption.
Pflügers Arch. Europ. J. Physiol. 308 : 180-184, 1969
- 727 - Tillman W.J. and Higuchi T.
Stress-relaxation studies on hydrated callus strips. II. Effects of some electrolytes and nonelectrolytes in aqueous solutions.
J. Pharm. Sci. 53 : 1197-1201, 1964

- 728 - Titov M.B. et Sheremetev S.K.
Titre original en Russe : Spectrophotomètre de flamme appliqué à l'étude du lithium dans les substrats biologiques (sang, plasma, GR)
Gig. Tr. Prof. Zabol. 11 : 55-57, 1967
- 729 - Titov M.B. et Sheremetev S.K.
Titre original en Russe : Détermination du taux de lithium dans les matières biologiques par la spectrophotométrie de flamme.
Lab. Delo. 93-94, 1967
- 730 Tonomura Y., Sekyiaa and Imanura, K
The optical dispersion of myosin, effects of inorganic salt.
J; Biol. Chem. 237, 3110-3115, 1962
- 731 - Trautner E.M., Morris R., Noack C.H. and Gershon S.
The excretion and retention of ingested lithium and its effects on the ionic balance of man.
Med. J. Aust. 42 : 280-291, 1955
- 732 - Trautner E.M., Pennycuik P.R., Morris R.J.H., Gershon S. and Shankly K.H.
The effect of prolonged sub-toxic lithium ingestion on pregnancy in rats.
Aust. J. Exp. Biol. Med. Sci. 36 : 305-322, 1958
- 733 - Tupin J.P., Schlagenhauf, G.K. and Creson D.L.
Lithium effects on electrolyte excretion.
Am. J. Psychiat. 125 : 536-542, 1968
- 734 - Uddenberg G.
Discussion (with date on lithium treatment in children).
Acta Psychiat. Scand. suppl. 207, 31, 1969
- 735 - Uehara H.
Action potentials in NaCl and LiCl solutions pure and mixed.
Jap. J. Physiol. 12 : 337-347, 1962
- 736 - Ulrich F.
The inhibition of mitochondrial adenosine triphosphatase.
The effects of alkali-metal ions.
Biochem. J. 88 : 193-206, 1963
- 737 - Ulyanova T.M. et Pavlyuchenko M.M.
Titre original en Russe : Effet des acides sur le dosage des métaux alcalins par la photométrie de flamme.
Vestn. Akad. Navuk. Belarus SSSR, Ser. Khim. Nevuk. 2 : 10-14, 1967

- 738 - Ure A.
Einführung des lithiums in die Materia medica
In Buchner (ed.) Repertorium für die Pharmacie.
Nurnberg, 1844, p.259
- 739 - Ussing H.H.
The alkali metal ions in isolated systems and tissues. In the Alkali Metal
ions in Biology. Handbuch der experimentellen Pharmakologie, vol.13
Springer : Berlin 1960
- 740 - Vaadal J.M; and Robak O.H.
Lithium-behandling av affektive sinnslidelser
T. Norske Lægeforen 88 : 1578-1582, 1968
- 741 - Vargas J.J. and Escubos J.M.
Accion del cloruro de litio sobre los centros bolbares y los quimio-
receptores del seno carotideo.
Med. Clin. (Barcelona) 1 : 317-322, 1943
- 742 - Vartanyan M.E.
Titre original en Russe (traitement de l'excitation avec le carbonate de
lithium).
Zh. Nevropat. Psikhat. 59 : 586-589, 1959
- 743 - Verbov J.L., Philips J.D. and Fife D.G.
A case of lithium intoxication.
Postgrad. Med. J. 41 : 190-192, 1965
- 744 - Vigy M.
Le lithium : une prophylaxie de la manie ou un mythe ?
Le Concours Médical 92-4, 735-739, 1970
- 745 - Vina J., Bellido J. and Morato F.
Experimentelle elektrokardiographische. Untersuchungen beim
Hund über den Einfluss der Alkali-Ionen (Li⁺, Na⁺, K⁺, Rb⁺, Cs⁺)
Z. Biol. 115 : 183-193, 1966
- 746 - Vojtechovsky M.,
Skusenosti s léebou solemi lithia. Inproblemy psychiatrie v praxi a ve
vyzkimu.
Praha 1957, pp.216-218
- 747 - Voorst J.A. Van
Behandling van een lijder aan manie met lithiumcarbonaat.
Ned. T. Genesesk. 105, 323-325, 1961

- 748 - Wada M., Oikawa M., Kuribayashi I., and Sato T.
The effects of sodium and lithium upon the receptor for the sweating axon reflex in human skin.
Arch. Int. Pharmacodyn. 140 : 606-614, 1962
- 749 - Waldron A.M.
Lithium intoxication.
J. Am. Med. Assoc. 139 : 733, 1949
- 750 - Waldron A.M.
Lithium intoxication occurring with the use of a table salt substitute in the low sodium dietary treatment of hypertension and congestive heart failure.
Univ. Hosp. Bull. (Ann. Arbor.) 15 : 9-10, 1949
- 751 - Walser M. and Nahmod V.
Association of alkali metal and alkaline earth cations, with subcellular particles prepared from renal cortex.
Mol. Pharmacol. 2 : 10-21, 1966
- 752 - Walser M., Khuri R.N. and Machanic B.
Multiple cation transport by the toad bladder.
J. Clin. Invest. 46 : 1128, 1967
- 753 - Warick L.H.
Lithium salts in treatment of manic states.
Dis. Nerv. Syst. 27 : 527-530, 1966
- 754 - Watanabe A., Tasaki I., and Lerman L.
Bi-ionic action potential in squid giant axons internally perfused with sodium salts.
Proc. Nat. Acad. Sci. (Wash.) 58 : 2246-2252, 1967
- 755 - Waziri R.
Presynaptic effects of lithium on cholinergic synaptic transmission in Aplysia neurons.
Life Sci. 7 : 865-873, 1968
- 756 - Weinstein M.R. and Goldfield M.
Lithium carbonate treatment during pregnancy.
Dis. Nerv. Syst. 1969, 30, 828
- 757 - Weischr M.L.
Über die antiaggressive wirkung von lithium.
Psychopharm. 1969 : 15, 245-254

- 758 - Weiss H.
Ueber eine neue Behandlungsmethode des diabetes mellitus and verwand-
ter stoffwechselstörungen.
Wien Klin. Wschr. 37 : 1142, 1924
- 759 - Weston P.G. and Howard M.A.
The determination of sodium, calcium and magnesium (in the blood and
spinal fluid of patients suffering from manic depressive insanity
Neurology 179 , 1922
- 760 - Wharton R.N. and Fieve R.R.
The use of lithium in the affective psychoses.
Am. J. Psychiat. 123 : 706-712, 1966
- 761 - Wharton R.N.
Lithium carbonate for manic-depressive states.
Curr. Psychiat. Ther. 8 : 121-125, 1968
- 762 - Wharton R.N.
Grand mal seizures with lithium treatment
Am. J. Psychiat. 125 : 1446, 1969
- 763 - White, I.G.
Studies on the alkali metal requirements of ram and bull spermatozoa
Aust. J. Biol. Sci. 6 : 716-724, 1953
- 764 - White R.B., Schlagenhauf G. and Tupin J.P.
The treatment of manic depressive states with lithium carbonate.
Curr. Psychiat. Ther. 6 : 230-242, 1966
- 765 - Whittam R.
Directional effects of alkali metal ions on adenosine triphosphate hydro-
lysis in erythrocyte ghosts.
Nature (Lond.) 196 : 134-136, 1962
- 766 - Whittam R. and Ager M.E.
The connection between active cation transport and metabolism in
erythrocytes.
Biochem. J. 97 : 214-227, 1965
- 767 - Whybrow P.C.
Lithium
Lancet, I, 829, 1969
- 768 - Whybrow P.C., and Mendels J.
Toward a biology of depression : some suggestions from neurophysiology
Am. J. Psychiat. 125 : 1491-1500, 1969

- 769 - Wiggers S.
Lithiumpavirkning af glandula thyreoidea
Ugeskr. Laeg. 130 : 1523-1525, 1968
- 770 - Wilbrandt W.
The effect of organic ions on the membrane potential of nerves
J. Gen. Physiol. 20 : 519-541, 1937
- 771 - Williamson B.
Psychiatry since lithium.
Dis. Nerv. Syst. 27 : 775-782, 1966
- 772 - Wilson R.H., Evans H.J., and Becker R.R.
The effect of univalent cation salts on the stability and on certain physical properties of pyruvate kinase.
J. Biol. Chem. 242 : 3825-3882, 1967
- 773 - Wingard C.
Lithium salts
J. Am. Med. Assoc. 75 : 340, 1961
- 774 - Wolpert E.A. and Mueller P. (Chicago)
Lithium carbonate in the treatment of manic-depressive disorders.
Arch. Gen. Psychiat. 21 : n°2, 155-159, (aug. 69).
- 775 - Woods A.E., Crowder R.D., Coates J.T. and Wittrig J.J.
Determination of microquantities of lithium in biological fluids. I. Recovery studies in serum.
Atomic absorption newsletter 7 : 85-86, 1968
- 776 - Zahl, P.A. and Cooper F.S.
Localization of lithium in tumor tissue as a basis for slow neutron therapy.
Science 93 : 64-65, 1941
- 777 - Zall H., Therman P.O. G. and Myers J.M.
Lithium carbonate : A clinical study.
Am. J. Psychiat. 125 : 549-555, 1968
- 778 - Zerahn K.
Studies on the active transport of lithium in the isolated frog skin
Acta Physiol. Scand. 33 : 347-358, 1955
- 779 - Zettner A., Rafferty K., and Jarecki H.J.
The determination of lithium in serum and urine by atomic absorption spectroscopy. Atomic absorption newsletter 7 : 32-34, 1968

780 - Zvolsky P. and Grof P.

Clinical factors determining the serum lithium concentration
Activ. Nerv. sup. (Praha), 10 : 292-293, 1968.

oOo

